

Lane Medical Library

OVER
UREUMBEPALING IN BLOED EN
WEEFSELS.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT,

DOOR

C. A. PEKELHARING.

LEIDEN,
S. C. VAN DOESBURGH.
1874.

O V E R

UREUMBEPALING IN BLOED EN
WEEFSELS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154023_0014

OVER
UREUMBEPALING IN BLOED EN
WEEFSELS.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT,

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE,

AAN DE HOOGESCHOOL TE LEIDEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

D^R. ADRIANUS HEYNSIUS,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,

Op Maandag den 18^{den} Mei 1874, des namiddags te 3 uren,

VOOR DE FACULTEIT TE VERDEDIGEN

DOOR

Cornelis Adrianus Pekelharing,

GEBOREN TE ZAANDAM.

LEIDEN,
S. C. VAN DOESBURGH.

1874.

INHOUD.



	Bladz.
Inleiding.....	1
Historisch Overzicht.....	6
Methoden van Ureumbepaling.	
1. Bepaling als nitras urei.....	28
2. Methode van Bunsen.....	51
Stellingen.....	71



I N L E I D I N G.

Verreweg het grootste deel van de stikstof die door vleeschetende dieren en omnivoren in het voedsel wordt opgenomen, wordt in den vorm van ureum weder met de urine afgescheiden. Het is, voor een juiste kennis van hetgeen er bij de stofwisseling plaats heeft, van het grootste belang te weten waar dat ureum wordt gevormd. Het beste middel om tot de kennis hiervan te geraken, schijnt na te gaan, waar het ureum in het normale lichaam voorkomt en waar het in de grootste hoeveelheid is te vinden. Met groote waarschijnlijkheid zou men mogen aannemen dat het ureum daar werd gevormd waar men het in de ruimste mate aantrof, zoolang er althans geen bepaalde reden was om aan een ophooping van buiten af te denken. Zulk een ophooping nu — een afzetting van elders gevormd ureum in eenig orgaan of weefsel — zou, — de groote oplosbaarheid van deze stof in aanmerking genomen — a priori niet mogen worden verondersteld.

Als de plaats waar het ureum zou worden gevormd is door sommigen de lever genoemd. Het eerst door HEYNSIUS,

later door MEISSNER. Dit aan te nemen heeft zeker veel aanlokkelijks. Zonder twijfel hebben er in de lever zeer gewichtige stofwisselingsprocessen plaats, en nog maar weinig is daaromtrent bekend. De vorming der galkleurstoffen en de veranderde verhouding van het aantal der roode tot dat der witte bloedlichaampjes in het bloed dat de lever verlaat, wijzen op het te gronde gaan van roode bloedlichaampjes in dit orgaan. Maar wat met de stromata daarvan, wat met de eiwitachtige stof uit de haemoglobine geschiedt, waaruit de zoo samengestelde galzuren ontstaan, daaromtrent laat zich veel vermoeden, maar niets met zekerheid uitspreken. Bovendien ontvangt de lever door de vena porta bloed dat in het tijdperk der digestie rijk beladen is met bestanddeelen van het voedsel en omzettingsproducten daarvan, die reeds in het spijsverteringskanaal zijn gevormd. In niet geringe hoeveelheid komen daarin stoffen voor als leucine, glycocoll, tyrosine, taurine, die als moederstoffen van het ureum zijn genoemd. Voor de eerste twee werd het door SCHULTZEN en NENCKI ¹⁾ direct, voor de derde met waarschijnlijkheid, bewezen dat zij door den darm in het lichaam gebracht in ureum overgaan, en als zoodanig door de nieren weder worden afgescheiden. Van nog meer belang werd dit feit na de mededeeling van HUPPERT ²⁾, dat het HOFMEISTER gelukt was aan te toonen, dat het pepton door pancrassap uit fibrine gevormd, niets anders is als een mengsel van leucine, tyrosine en nog twee of meer dergelijke, in samenstelling

¹⁾ Zeitschr. f. Biologie, Bd. VIII, S. 124, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., 1872, S. 578.

²⁾ Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch., 1873 S. 1279.

evenver van eiwit verwijderde stoffen, en dat waarschijnlijk het pepton onder den invloed van maagsap ontstaan, uit dergelijke splitsingsproducten is samengesteld. Mocht men aannemen dat uit deze stoffen door de lever ureum werd bereid, dan was de vermeerdering van de ureum-afscheiding terstond na het gebruik van stikstofhoudend voedsel volkomen verklaard. Dat ook bij inanitie nog ureum wordt afgescheiden zou geen tegenwerping zijn, daar toch ook dan nog wel eenig glycocoll uit den darm zal worden geresorbeerd, en bovendien de lever zelve, ook als zij genomen is uit het lichaam van een dier dat eenigen tijd heeft gevast, na den dood op 40° verwarmd, belangrijke hoeveelheden leucine produceert. Overigens was het door FICK ¹⁾ reeds waarschijnlijk gemaakt, dat pepton in het bloed gebracht in ureum, of althans daarmee verwante, door salpeterzuur kwikzilveroxyde praecipiteerbare stoffen, zou overgaan. En eindelijk werd nog het verband tusschen de leverfunctie en de vorming van het ureum waarschijnlijk gemaakt door eenige waarnemingen van pathologische toestanden, waarbij verwoesting van het leverweefsel gepaard ging met het geheel of bijna geheel verdwijnen van ureum uit de urine. Zoo zag VOGEL, in een geval van levercarcinoom, het ureumgehalte der urine tot op een minimum dalen, terwijl eenige malen bij acute gele leveratrophie het ureum, volgens opgaven van FRERICHs, STAEDELER en SCHMEISSER, geheel verdween om voor belangrijke hoeveelheden leucine en tyrosine plaats te maken. Ook HARLEY nam bij een chronische atrophie der lever hetzelfde waar.

¹⁾ Archiv. f. d. ges. Physiol. Bd. V S. 40.

Maar als het waar was dat in de lever ureum werd gevormd, dan moest ook het bloed, dat dit orgaan verlaat, rijker zijn aan ureum, dan het bloed dat aan de lever wordt toegevoerd. Hiernaar werd een onderzoek ingesteld door GSCHIEDLEN ¹⁾. Het resultaat was, dat hij in het bloed van de *venae hepaticae* niet meer ureum vond dan in dat van de *vena cava inferior*, of de *art. carotis*. Het bloed van de *vena porta* werd echter niet door hem onderzocht. Geheel en al wil GSCHIEDLEN evenwel het ureumvormend vermogen niet aan de lever ontzeggen. Maar waarom hij in dit opzicht minder absoluut is in zijn uitspraak, is niet duidelijk.

Ik wilde een poging wagen om na te gaan of nu werkelijk aan de lever het vermogen van ureum te vormen, toekomt of niet, en zoo ja, of dan wellicht zou zijn op te sporen waaruit door de lever het ureum wordt bereid, zoo neen, of dan een ander orgaan of weefsel kon worden gevonden waarin het ontstaan van deze belangrijke stof kon worden aangetoond. In de eerste plaats was het noodig mij te verzekeren van de mogelijkheid, de kleine hoeveelheden ureum, die in het bloed en in de verschillende weefsels voorkomen, met eenige nauwkeurigheid te bepalen. Op de moeilijkheden die ik hierbij ontmoette, stuitte het onderzoek af. Het, voor mij althans, stellige resultaat, dat er geen goede methode bestaat van ureumbepaling in bloed en in weefselextracten, deed mij van het zoeken naar de verdeeling van het ureum in het lichaam, als voor het oogenblik geheel vruchteloos afzien. De wijze waarop ik tot dat resultaat kwam, deel ik in de volgende bladzijden

¹⁾ Studien über den Ursprung des Harnstoffs. Leipzig 1871.

mede, na een kort overzicht van de verschillende meeningen, die tot nu toe over de bronnen van het ureum in het lichaam der zoogdieren zijn uitgesproken.

Het is mij aangenaam hier de gelegenheid te vinden om een woord van dank te wijden aan Professor HEYNSIUS, mijn hooggeachten leermeester en promotor, op wiens raad en onder wiens leiding ik het hier beschreven onderzoek heb verricht. Een woord van hartelijken dank voor de uitstekende welwillendheid niet alleen, waarmede hij mij steeds bij dezen arbeid zijn krachtigen bijstand verleende, maar ook voor de niet genoeg te waardeeren belangstelling en hulp die ik in zoovele andere opzichten van hem ondervond, en waardoor hij mij in hooge mate aan zich heeft verplicht.

HISTORISCH OVERZICHT.

In 1821 toonden PRÉVOST en DUMAS aan dat na het wegnemen van de nieren bij honden en katten het bloed rijker wordt aan ureum dan te voren. Tot nog toe had men het voor het waarschijnlijkste gehouden dat deze stof niet alleen door de nieren uit het lichaam verwijderd, maar ook gevormd werd. Nu kon echter deze meening niet blijven bestaan. Terwijl er uit bloed van normale dieren nog nooit ureum had kunnen worden geïsoleerd, werd het door genoemde onderzoekers ontwijfelbaar aangetoond na de verwijdering van beide nieren. Het zoo gevonden ureum kon dus onmogelijk door de nieren zijn gevormd. Later werd ook in het normale bloed de aanwezigheid van ureum aangetoond. Maar herhaaldelijk hebben een aantal onderzoekers zich er van overtuigd, dat na nephrotomie het ureumgehalte van het bloed en van verschillende weefsels en organen belangrijk toeneemt.

Reeds terstond was echter de tegenwerping gemaakt dat het in het bloed aanwezige ureum wellicht door resorptie uit de blaas er in kon zijn opgenomen. PRÉVOST en DUMAS hadden hierop geantwoord, dat dit moeilijk het geval ge-

weest kon zijn, aangezien zij steeds bij hun proeven hadden geconstateerd, dat de blaas, onder den invloed van de door de operatie veroorzaakte pijn, was geledigd. Maar al gaf men nu toe, dat de ophooping van ureum na wegneming van de nieren, bewees dat die stof ook zonder tuschenkomst van die organen in het lichaam kon worden gevormd, daarom werd de aanwezigheid van ureum in het normale bloed nog niet als een bewijs aangenomen, dat in den gewonen toestand het ureum niet althans voor een deel door de nieren zou worden gevormd. In den lateren tijd is TRESKIN ¹⁾ er uitdrukkelijk op teruggekomen, dat het ureumgehalte van het normale bloed zeer wel het gevolg kon zijn van resorptie uit de blaas. Hij leidde dit af uit proeven, waarbij in de volkomen geledigde blaas van een hond, na onderbinding van de ureteren, urine werd geïnjecteerd, waarop dan ook de urethra werd gesloten. Na eenigen tijd werd de ingespoten urine weder uit de blaas genomen, en toen bleek zij water opgenomen en ureum afgegeven te hebben. Dat deze osmotische wisseling tussehen blaasinhoud en bloed niet op rekening mag worden gesteld van den abnormalen toestand waarin de hond gedurende de proef verkeerde, meent TRESKIN te mogen aannemen op grond hiervan, dat de urine na het verblijf in de blaas volkomen helder was, geen bloed of eiwit bevatte en geen sporen van ontleding vertoonde, en dat ook de blaas zelve, na de proef geen enkel teeken van ontsteking liet herkennen. Ofschoon het waar is dat op deze wijze de verspreiding van het ureum in het geheele lichaam zou kunnen worden verklaard, wanneer bewezen was dat het door

¹⁾ PFLUEGER's Archiv Bd V pg. 324.

de nieren werd gevormd, zoo kan toch het door TRESKIN waargenomen verschijnsel het ontstaan van ureum buiten de nieren volstrekt niet onwaarschijnlijk maken. En het laatste wordt ook niet aangenomen op grond van de aanwezigheid van het ureum in het normale bloed, maar op grond van de aanzienlijke vermeerdering daarvan na het wegnemen der nieren.

Een rechtstreeksch bewijs dat door de nieren het ureum slechts afgescheiden en niet gevormd wordt, meende PICARD ¹⁾ te hebben gevonden. Zijn ureumbepalingen leerden hem dat het bloed van de arteria renalis meer ureum bevatte dan dat van de gelijknamige vena. Eenmaal leverden hem 41 grm. bloed uit de arterie 0.015 grm. ureum en 59 grm. uit de vena 0.011 grm. ureum; een andermaal 10 grm. arterieel bloed 0.004 grm. ureum, en 15 grm. veneus 0.003 grm. Van groote waarde zouden deze proeven zijn als de methode van ureumbepaling door PICARD gebruikt, genoeg vertrouwen verdiende, om een gevonden verschil van eenige milligrammen als met de werkelijkheid overeenkomstig te doen aannemen. Maar op een dergelijke nauwkeurigheid kan die methode, evenmin aanspraak maken als eenige andere tot nog toe bekende.

Aan de opgaven van POISEUILLE en GOBLEY ²⁾, die het bloed, dat de nier verlaat, rijker vonden aan ureum dan het bloed van de nierarterie, is zeker geen grootere waarde te hechten. Zij onderzochten eenige malen bloed uit verschillende vaten, bij onderscheidene dieren, naar een niet nader op-

¹⁾ De la présence de l'urée dans le sang et de sa diffusion dans l'organisme. Strasbourg 1856.

²⁾ Compt. rend. XLIX pg. 164.

gegeven methode, en vonden nu eens het bloed, dat zich naar een of ander orgaan heen begaf, rijker aan ureum dan het bloed dat van datzelfde orgaan terugkeerde, en dan weer het tegenovergestelde. Uit een dergelijk resultaat zou zijn af te leiden, òf dat de methode van onderzoek niet deugde, òf dat de verschillende organen van het lichaam somtijds ureum vormen, en op andere tijden weer niet. POISEUILLE en GOBLEY kozen van deze twee conclusiën de laatste.

Van een anderen kant werden ernstiger bezwaren te berde gebracht. OPPLER ³⁾ onderzocht honden na nephrotomie en na onderbinding der ureteren. In beide gevallen vond hij vermeerdering van het ureum in het bloed en in verschillende weefsels, maar na de onderbinding der ureteren verreweg het sterkst. Zoo vond hij eenmaal na nephrotomie in het bloed 0.013% ureum en in de spieren 0.029%, en na onderbinding der ureteren éens 0.031% ureum in het bloed en 0.267% in de spieren, en een andermaal in het bloed 0.111% ureum. En tevens vond hij het kreatinegehalte der spieren na nephrotomie belangrijk verhoogd, terwijl dit niet het geval was als de ureteren waren onderbonden. „Uit deze feiten”, zegt OPPLER, „blijkt duidelijk dat de nieren niet zijn te beschouwen als organen waarin slechts diffusie-processen plaats hebben, maar dat zij zelven een, zoo al niet uitsluitend, dan toch zeer groot, zelfstandig aandeel hebben aan de vorming van die stoffen, die als de eindproducten zijn aan te merken van de veranderingen die de stikstofhoudende stoffen en bepaaldelijk de eiwitachtige, onder den invloed van de stofwisseling ondergaan.” De door hem gevonden resultaten leerden, volgens hem,

³⁾ VIRCHOW'S Archiv Bd. XXI pg. 260.

direct dat de door de spieren gevormde kreatine in de nieren wordt omgezet in ureum. Zijn de nieren weggenomen, dan hoopt zich de kreatine in het spierweefsel op en de vorming van het ureum neemt, zoo niet geheel, dan toch belangrijk af.

Hetgeen door OPPLER bij honden was waargenomen, werd door PERLS ¹⁾ bevestigd voor konijnen. Terwijl hij in het normale bloed van deze dieren geen ureum kon aantoonen, vond hij na nephrotomie meestal sporen daarvan, maar veel meer na het onderbinden der ureteren. Het kreatinegehalte der spieren vond hij echter in beide gevallen verhoogd, en wel meestal, hoewel niet altijd, het sterkst als de nieren waren weggenomen.

Met nog meer nadruk werd het aandeel van de nieren in de ureumvorming verdedigd door ZALESKY ²⁾. Deze vond eveneens ophooping van het ureumgehalte in het lichaam na onderbinding der ureteren, maar zag daarvan niets na nephrotomie. Ja zelfs zag hij het ureumgehalte van het bloed afnemen nadat de nieren waren weggenomen. Het verdient opmerking, dat aan den eenen kant het ureumgehalte van hondenbloed, zoowel normaal als na nephrotomie, uiterst gering wordt gevonden, (0.002‰ — 0.005‰), terwijl hij aan den anderen kant in staat was, ureum te isoleeren uit normaal spierweefsel (0.001‰ — 0.002‰), iets wat noch vóór, noch ná hem ooit aan iemand is gelukt. Het kreatinegehalte der spieren vond ZALESKY, zoowel na onderbinding der ureteren als na nephrotomie, sterk toegenomen,

¹⁾ Königsberg. med. Jahrbüch. 1864. Bd. IV S. 56.

²⁾ Untersuchungen über den urämischen Process und die Function der Nieren. Tübingen 1865.

maar bij de laatste toch nog het meest. Uit zulk een resultaat moest, volgens hem, wel worden opgemaakt dat de nieren verreweg het grootste deel van het afgescheiden ureum, zoo niet alles vormen, en wel uit de kreatine, die uit de spieren door het bloed wordt meegevoerd. SSUBOTIN ¹⁾ trachtte rechtstreeks aan te toonen, dat het nierparenchym in staat is kreatine in ureum om te zetten. Versche nieren werden fijn gehakt, met gedestilleerd water begoten, en dan, met een kreatine oplossing vermengd, twee uren lang op 38° à 40° verwarmd. Uit dit mengsel kon ongeveer driemaal meer ureum verkregen worden dan uit het extract van normaal nierweefsel.

Natuurlijk komt het bij de beoordeeling van deze proeven in de eerste plaats er op aan, in hoeverre de verrichte ureumbepalingen te vertrouwen zijn. Ofschoon er nu, naar ons inzien, zooals uit het later medegedeelde zal blijken, voor het oogenblik geen methode van ureumbepaling bestaat, waardoor kleine verschillen in bloed en weefsels met eenige zekerheid kunnen worden aangetoond, zoo schijnt het toch door de talrijke nauwkeurige nasporingen van MEISSNER en VOIT wel bewezen, dat er, na nephrotomie bij zoogdieren, een belangrijke ophooping van ureum optreedt in het geheele lichaam, en zeker niet minder dan na onderbinding der ureteren. Behalve dat de wijze waarop het ureum door OPPLER en zijn medestanders werd bepaald veel te wenschen overliet, hebben zij niet gelet op een bron van fouten door MEISSNER ²⁾ aangewezen, dat namelijk na het wegnemen der nieren veel meer ureum door den darm

¹⁾ Zeitschr. f. ration. Med. XXVIII. S. 114.

²⁾ Zeitschr. f. rat. Med. XXVI S. 238.

en de maag uit het bloed wordt verwijderd dan na het onderbinden der ureteren. En zoolang het ureumgehalte van het bloed belangrijk toegenomen wordt gevonden na nephrotomie, zoolang staat het ook vast dat minstens een belangrijk gedeelte van het ureum, niet door de nieren wordt gevormd. En nu door de proeven, zoowel door MEISSNER en VOIT zelven, als onder hunne leiding verricht, de ophooping van het ureum na onderbinding niet sterker gevonden werd, hadden ook de met zeker niet meer waarborg van deugdzzaamheid verrichte bepalingen, waardoor een ander resultaat werd verkregen, haar bewijskracht verloren. Het eenige argument dat er overblijft ter verdediging van het ureumvormend vermogen der nier, ligt in de waarneming van SSUBOTIN. Maar diens proeven zijn èn door VOIT ¹⁾ èn door GSCHIEDLEN ²⁾ met een volkomen negatief resultaat herhaald. En er is stellig geen grond om aan hun ureumbepalingen minder vertrouwen te hechten dan aan die van SSUBOTIN. Voorts vond VOIT ³⁾ — en diens autoriteit in deze zaken zal wel niet betwist worden — volstrekt geen vermeerdering van het kreatinegehalte der spieren, zoomin na nephrotomie als na het onderbinden der ureteren. En wanneer hij honden bij het voedsel kreatine gaf of kreatinine vond hij die nagenoeg geheel, nog denzelfden dag in de urine terug, zonder vermeerdering van het ureumgehalte. Reeds MEISSNER had een dergelijk resultaat verkregen bij injectie van kreatine en kreatinine in het bloed; als hij de inspuiting verrichtte bij normale

¹⁾ Zeitschr. f. Biologie IV, S. 425

²⁾ T. a. p. pg. 35.

³⁾ T. a. p. pg. 134.

dieren, werd de ingespoten stof in de geloosde urine teruggevonden ¹⁾, en wanneer de injectie van kreatine plaats had na onderbinding der ureteren, verhiel zich reeds eenige minuten na de operatie de inhoud van het nierbekken als een geconcentreerde kreatineoplossing ²⁾. Maar juist omdat bij inspuiting in het bloed een zoo groote hoeveelheid van de te onderzoeken stof te gelijk in het lichaam wordt gebracht, en van de werkzaamheid der organen de omzetting van zooveel te gelijk niet kan worden verwacht, verkoos VOIT de langzame resorptie door het darmkanaal. Nu zijn resultaat hetzelfde was, bewijst het te krachtiger dat kreatine niet door de nieren in ureum wordt veranderd. De conclusie van VOIT, waarmede MEISSNER ten volle instemt, is dan ook, dat het volkomen ongegrond is aan de nieren zulk een vermogen toe te kennen, en dat er in 't geheel niet de minste reden is om aan te nemen dat het ureum, ook maar gedeeltelijk, door de nieren wordt gevormd.

GRÉHANT ³⁾ kwam tot hetzelfde resultaat. Na nephrotomie vond hij de ophooping van het ureum in het bloed even groot, en even snel toenemend als na de onderbinding der ureteren. Ook het bloed van de vena renalis bleek naar zijn bepalingen minder ureum te bevatten dan dat van de arteria renalis, terwijl na onderbinding van de pisleiders het ureumgehalte van beide bloedsoorten gelijk gevonden werd. Zelfs berekent hij dat uit het gevonden verschil bij het normale dier (0.011%) een afscheiding van ureum door de nieren volgt van 4.752 gram

¹⁾ Zeitschr. f. rat. Med. XXIV. S. 400.

²⁾ Zeitschr. f. rat. Med. XXVI. S. 242.

³⁾ Ann. des scienc. natur. 1869, pg. 338.

in vier en twintig uren, hetgeen voor een hond van 10 kilogram in hongertoestand — waarmee hij experimenteerde — met de werkelijkheid overeenkomt. Maar het is wel eenigszins te betwijfelen of de door hem gebruikte methode nauwkeurig genoeg was om een dergelijk verschil als juist te doen aannemen, en of er in de gemaakte berekening niet te veel willekeurigs is om er een onbepaald vertrouwen aan te hechten.

Ook ROSENSTEIN ¹⁾ deelt een proef mede waaruit kan worden besloten dat de nier geen aandeel heeft in de vorming van het ureum. Bij een hond in stikstof evenwicht met slechts $2\frac{1}{2}$ ons paardenvleesch als voedsel daags, werd de linker nier geëxtirpeerd. Den tweeden dag na de operatie nam het dier weer evenveel voedsel, en scheidde toen ook evenveel ureum af als vóór de operatie. Hier kon natuurlijk nog geen sprake zijn van complementaire hypertrophie der rechter nier, zooals ook den derden dag door directe weging werd geconstateerd. De eene onveranderde nier had dus evenveel ureum afgescheiden als vroeger beide nieren te zamen; wat niet wel mogelijk zou kunnen worden geacht als het nierweefsel zelf tot de vorming van het ureum moest bijdragen. Het is evenwel niet te ontkennen dat OPPLER c. s. hiertegen zouden kunnen aanvoeren, dat het niet bewezen is dat de ureumafscheiding even groot was na, als voor de operatie. Het is toch waarschijnlijk dat de ureumbepaling in de urine werd verricht op de gewone wijze, naar Liebig, althans daaromtrent wordt niets vermeld. Nu wordt door nitras hydrargyricus ook kreatinine neergeslagen, zoodat men

¹⁾ VIRCHOW'S Archiv. LIII. pg. 143.

zou kunnen meenen, dat hier, door de nier niet in ureum omgezette kreatine als ureum in rekening was gebracht.

Maar in ieder geval is er geen enkel steekhoudend bewijs geleverd voor het ureumvormend vermogen van de nier, terwijl alle goed geconstateerde waarnemingen er toe dringen, elders de bron van het ureum te zoeken. Vort zoekt die bron in het spierweefsel. De hoeveelheid stikstof die een dier dagelijks bij het voedsel wordt toegediend, vindt men, zooals vort's uitvoerige onderzoekingen hieromtrent bewezen, geheel terug in de afgescheiden urine en faeces. Alleen dan is er een deficit wanneer het stikstofgehalte van het voedsel toeneemt, — natuurlijk niet wanneer het reeds het maximum had bereikt van hetgeen uit het spijsverteringskanaal kon worden opgenomen, — en er dientengevolge stikstofhoudende bestanddeelen in het organisme worden aangezet. Is de hoeveelheid stikstofhoudend voedsel geringer dan zij de laatste dagen was, of wordt het geheel onthouden, dan vindt men een plus van afgescheiden stikstof, afkomstig van voor de stofwisseling verbruikte weefselbestanddeelen. Verreweg het grootste gedeelte van de stikstof wordt in den vorm van ureum uit het lichaam verwijderd. Vort neemt nu aan dat het eiwit op twee wijzen in het lichaam voorkomt. Vooreerst als circuleerend eiwit, in bloed en lymphe, dat in de plasmastroom der weefsels wordt geoxydeerd en daarbij ureum levert als direct splitsingsproduct. Dit gemakkelijk oxydeerbaar eiwit wordt dan voortdurend door de eiwitachtige bestanddeelen van het voedsel aangevuld. Maar het andere deel van het eiwit in het lichaam, het orgaaneiwit, is veel resistenter, en staat dagelijks slechts een gering gedeelte van zijn geheele massa, (onge-

veer 1⁰/₀) af aan het plasma, waarin het dan, circuleerend geworden, wordt omgezet. Het ureum zou dus ontstaan in alle weefsels en wel het meest in die, waarin de krachtigste eiwitomzetting plaats heeft. En aangezien nu de spiermassa verreweg het grootste deel uitmaakt van het „vleesch”, zooals voort het uitdrukt, namelijk van de stikstofhoudende bestanddeelen van het lichaam, zoo zou dan ook het ureum hoofdzakelijk in de spieren zijn oorsprong vinden. Als een direct bewijs hiervoor voert hij aan dat de spiermassa van een kat, na 13 dagen hongereens, vergeleken met de spieren van een andere kat, die langen tijd hetzelfde voedsel had gebruikt als de eerste vóór het hongeren, 446 gram was afgenomen, hetgeen aan 15.2 gram stikstof beantwoordt. Nu was in die dertien dagen 27.7 gram stikstof door de uriné, in hoofdzaak als ureum, verwijderd „Dus,” zegt voort, „daar 55⁰/₀ van de afgescheiden stikstof uit de spieren stamde, is het bewezen dat er bij de stofwisseling der spieren ureum gevormd wordt” ¹⁾).

Hiertegen komt MEISSNER op ²⁾). Het dier, zegt hij, verteerde zijn eigen spieren, het eiwit daarvan kwam in circulatie, en er is geen enkele reden om aan te nemen, dat het niet in het bloed of in andere organen eerst ureum zal hebben geleverd. Het hier aangevoerde voorbeeld is voor MEISSNER van niet meer waarde dan het feit, dat het dier ook van van buiten ingebracht en door het darmkanaal opgenomen vleesch, nagenoeg alle stikstof

¹⁾ Zeitschr. f. Biologie Bd. II S. 239.

²⁾ Bericht über die Fortschr. der Physiol. i. J. 1866. pg. 348. Zeitschr. f. rat. Med. XXXI S. 252.

als ureum weer afgeeft. Vorr's antwoord hierop ¹⁾ is niet recht duidelijk. Volgens hem zou men, als de spieren in het door hem aangegeven geval als gewoon voedsel waren te beschouwen, moeten aannemen dat er dan ook in den normalen toestand, volstrekt geen eiwitomzetting in het spierweefsel plaats heeft. Dat er eiwit is omgezet in de spieren van de hongerende kat wordt door MEISSNER volstrekt niet ontkend. Maar dat bij die omzetting juist ureum gevormd was en niet slechts kreatine en dergelijke bestanddeelen van het vleeschextract, dat kan niet als bewezen worden aangenomen.

Ook de meening van Vorr dat in de spieren, omdat zij de hoofdmassa vormen van de eiwitachtige bestanddeelen van het lichaam, daarom ook het meeste eiwit zou worden omgezet, kan MEISSNER niet deelen, zoolang die meening niet door klemmende argumenten wordt gesteund. Dat bij den spierarbeid geen stikstof verbruikt wordt is bewezen, dat de spier in rust veel eiwit zou omzetten, is zelfs door niets waarschijnlijk gemaakt.

Eindelijk heeft Vorr zijn meening gesteund door te wijzen op het feit, dat in de spieren van choleralijken en van door nephrotomie uraemisch gemaakte honden, door hem een hooger ureumgehalte werd gevonden dan in het daarbij behorende bloed. Als de spieren slechts ureum opnamen uit het bloed, was een dergelijk resultaat onmogelijk. Dat er in normale spieren nog nooit ureum is aangetoond — behalve in het eene geval van ZALESKY — wordt door Vorr niet als een tegenbewijs aangenomen. Want bij de groote oplosbaarheid van ureum kan het gemakkelijk ter-

¹⁾ Zeitschr. f. Biol. Bd. IV, S. 140.

stond na zijn optreden door het bloed worden medegevoerd. Maar ook dit argument acht MEISSNER niet beslissend; integendeel rekent hij het zeer wel mogelijk dat bij choleralijken en uraemisch gemaakte dieren kort voor den dood, als de ureumvorming is verminderd of opgehouden, het bloed weder ureum verliest, door afscheiding op verschillende plaatsen van het lichaam (inwendige oppervlakten), terwijl de spieren den eens verkregen rijkdom aan ureum behouden. En dat er in normale spieren geen ureum wordt gevonden, pleit toch zeker niet voor de waarschijnlijkheid dat het er in zou ontstaan — vooral als men bedenkt, dat uit verschillende andere weefsels, waardoor toch evenzeer bloed stroomt bij het leven, zeer goed ureum kan worden geïsoleerd.

Wanneer het ureum niet in de spieren wordt gevormd, waar ontstaat het dan? Door HEYNSIUS ¹⁾ is het eerst de lever als die plaats aangewezen, op grond van de belangrijke vermeerdering van door nitras hydrargyricus praecipiteerbare stof door hem in dit orgaan gevonden, als het, uit het lichaam van een in digestie verkeerend dier genomen, eenigen tijd op 40° was verwarmd. Het alcoholisch extract werd in water opgelost en met acetas plumbi basicus gepraecipiteerd. In het door H₂S van lood bevrijde filtraat werd dan naar LIEBIG's titreermethode het ureum bepaald. Verschillende organen werden op deze wijze onderzocht, en ofschoon nu ook milt, nieren, spierweefsel en hersenen na verwarming eenige vermeerdering vertoonden van het kwikpraecipitaat, was toch nergens die toename zoo sterk als bij de lever. In één geval was de vereischte

¹⁾ Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1857, pg. 509 en 1859, pg. 517.

hoeveelheid van LIEBIG's vloeistof bij de verwarmde lever ruim 12 maal grooter dan bij een deel van dezelfde lever direct na den dood onderzocht. Was het orgaan genomen van een dier dat eenigen tijd voor den dood had gevest, dan bleek na verwarming de door het kwikzout praecipiteerbare stof veel minder te zijn toegenomen. Hoewel HEYNSIUS, zooals hij uitdrukkelijk aangeeft, er niet aan dacht op deze wijze nauwkeurige ureumbepalingen te doen, meende hij toch te mogen aannemen, dat hetgeen niet door acetas plumbi basicus, maar wel door nitras hydrargyricus werd neergeslagen, althans grootendeels, ureum zou zijn. En daar hij een vergelijkend onderzoek instelde naar de vermeerdering van het kwikpraecipitaat in verschillende verwarmde organen, behoeften absoluut juiste bepalingen ook niet te worden gevorderd. Hij meende uit de verkregen resultaten te mogen opmaken, dat het grootste aandeel in de vorming van het ureum aan de lever toekomt in het tijdperk van digestie. — Hierop voortbouwend trachtte STOKVIS ¹⁾ verder aan te toonen, dat het acidum uricum een der moederstoffen is van het dus gevormd ureum, door eenige proeven, waarbij dit zuur met lever van een pas gedood dier in digestie eenigen tijd verwarmd, na de verwarming niet of slechts spoorsgewijs was terug te vinden.

Tien jaren later werd op deze mededeelingen de aandacht gevestigd door MEISSNER ²⁾. Hij ontzegt aan de proeven van HEYNSIUS bewijzende kracht, aangezien er niet bij is aangetoond dat de vermeerdering der kwikzilverpraecipitaten werkelijk van een vermeerdering van het ureum

¹⁾ Nederl. Tijdsch. v. geneesk. 1859, pg. 587.

²⁾ Zeitschr. f. rat. Med. XXXI., S. 234.

afhankelijk was. En het is op het tegenwoordig standpunt ook niet te ontkennen, dat er in de uit het lichaam genomen lever, vooral als zij afkomstig is van een dier in digestie, bij verwarming op 40° vele stoffen worden gevormd die gepraecipiteerd worden door nitras hydrargyricus, zonder ureum te zijn. De voornaamste van deze stoffen is wel leucine, die bij de gewone behandeling door loodazijn wel gedeeltelijk maar niet geheel wordt verwijderd. Waar MEISSNER echter verder gaat, wordt zijn kritiek eenigszins zonderling. Hij oppert het vermoeden — en GSCHIEDLEN schrijft hem dat na — of er door HEYNSIUS in 't geheel wel ureum werd neergeslagen, daar toch de door H_2S van lood bevrijde vloeistof zonder twijfel sterk zuur reageerde, en ureum door nitras hydrargyricus bij zure reactie niet wordt gepraecipiteerd. Maar waar het ureum bepaald wordt door titreeren volgens LIEBIG, daar behoeft toch wel niet uitdrukkelijk vermeld te worden, dat er zoolang van het kwikzout werd toegevoegd totdat er met carbonas sodae een gele kleur optrad.

Intusschen sluit MEISSNER zich geheel aan bij de meening van HEYNSIUS, dat het in het zoogdierenlichaam gevormde ureum voor een groot deel afkomstig is uit de lever. Met BULLARD gelukte het hem uit levers zoowel van carnivoren als van herbivoren aanzienlijke hoeveelheden nitras urei te isoleeren. Zoo verkreeg hij uit 464 grm. hondenlever 0.092—0.093 grm. ureum, en uit 347 konijnenlever 0.025—0.026 grm., en hij toonde er bij aan, dat dit ureum onmogelijk afkomstig kon zijn van de geringe hoeveelheid bloed, die nog in het onderzochte orgaan aanwezig was.

Naar aanleiding van deze waarneming ontwikkelt MEISSNER de stelling, dat in de lever ureum wordt gevormd uit

haemoglobine. In hoofdzaak komt zijn redeneering hierop neer. Vooreerst maakt hij er op opmerkzaam dat, van alle weefsels en weefselementen, de bloedlichaampjes wel het meest aan omzettingen onderhevig moeten zijn. Bij den toevoer van voedsel door het darmkanaal worden er witte bloedlichaampjes uit de lymphoïde organen van den darmwand en uit de lymphklieren van het mesenterium in de chyl en zoo in het bloed gebracht, en wel te meer naar mate de toevoer van eiwitachtig voedsel grooter is. Die witte bloedlichaampjes veranderen in roode, en het is dus noodig dat er een equivalente hoeveelheid roode bloedlichaampjes in het lichaam te gronde gaat. En die hoeveelheid kan niet gering zijn, aangezien er dagelijks door den ductus thoracicus een groote massa cellenrijke lymfhe in het bloed wordt gebracht. Voor geen ander weefsel is een dergelijke belangrijke toevoer van gevormd materiaal, en dus een dergelijke snelle omzetting aan te toonen. Nu is het bekend dat er roode bloedlichaampjes te gronde gaan in de lever. Zonder twijfel toch wordt de bilirubine uit bloedkleurstof gevormd. Het laat zich dus, volgens MEISSNER, zeer wel aannemen, dat er in de lever uit bestanddeelen van het bloedplasma galzuren worden gevormd, dat deze de bloedlichaampjes oplossen, en dat daaruit dan aan de eene zijde galkleurstoffen, en aan den anderen kant ureum en glycogeen ontstaat. Uit deze hypothese zou zich ook de overeenkomst laten verklaren, die wordt waargenomen in de stofwisseling van vleeschetende en plantetende dieren, bij het groote verschil dat er tusschen beide dierklassen bestaat in het voedsel en in de hoeveelheid der afgescheiden stikstof, wanneer men namelijk let op het verschillende weerstandsvermogen van de haemoglobine.

KÖRBER vond dat de haemoglobine der carnivoren veel gemakkelijker dan die der herbivoren, door alkaliën wordt ontleed, en het is bekend dat in het algemeen de haemoglobine van vleeschetende dieren, lichter kristalliseert dan die van planteters, en aan de kristallisatie moet toch steeds oxydatie voorafgaan. Ook in de resistentie van bloedlichaampjes tegen electrische ontladingen vond ROLLET overeenkomstige verschillen. Wanneer nu dit onderscheid in weerstandsvermogen ook bestaat met betrekking tot den vernielenden invloed die zich in de lever doet gelden, dan zou het te begrijpen zijn dat plantetende dieren veel minder stikstofhoudend voedsel noodig hebben, en evenzeer minder ureum vormen dan vleeschetende.

Om de juistheid van deze verklaring te staven zou zeker moeten worden aangetoond dat ook de hoeveelheid der dagelijks afgescheiden galkleurstof geringer is bij herbivoren dan bij carnivoren. Het is mij niet bekend dat er ooit kwantitatieve bepalingen van het gehalte der gal aan kleurstoffen zijn verricht, maar oppervlakkig beschouwd schijnt men niet gerechtigd een zoo aanzienlijk verschil aan te nemen als door MEISSNER's hypothese wordt geëischt. Ook moet niet uit het oog worden verloren dat MEISSNER steeds spreekt van het eiwit van de haemoglobine als de bron van het ureum, en daarbij het eiwitgehalte van het stroma der roode bloedlichaampjes, dat toch ook in de lever wordt opgelost, geheel buiten rekening laat. Wanneer er in de lever zooveel bloedlichaampjes te gronde gaan, dat er genoeg haemoglobine vrij zou worden om het grootste deel van het af te scheiden ureum te leveren, dat is, volgens MEISSNER's berekening, bij een goed gevoeden hond dagelijks meer dan de helft van de geheele in het lichaam

aanwezige hoeveelheid, dan moet men toch ook althans trachten eenigszins na te gaan wat er met het uit de stromata opgeloste eiwit verder moet gebeuren. En aan te nemen dat het ureum op twee wijzen zou ontstaan in de lever, vooreerst uit het eiwit van de kleurstof, en dan uit dat van de stromata, waaruit dus een niet zoo groot verbruik van bloedlichaampjes zou volgen als MEISSNER aanneemt, daarvoor is niet de minste grond. Eindelijk is ook het laatste gedeelte van MEISSNER's hypothese, waarbij hij het leveramylum uit het eiwit van de haemoglobine ontstaan denkt, niet boven twijfel verheven. Vooral na de onderzoekingen in den laatsten tijd door SCHOEPPER ¹⁾, LEHMANN ²⁾ en LUCHSINGER ³⁾ in het werk gesteld, is het meer en meer waarschijnlijk geworden, dat het glycogeen in de koolhydraten van het voedsel zijn oorsprong vindt. En toch kan het bijkans een postulaat genoemd worden van MEISSNER's beschouwing, dat er naast de galkleurstof en het ureum, ook een meer koolstofrijke verbinding, zooals het glycogeen, uit de haemoglobine vrij wordt.

Ook CYON ⁴⁾ verdedigde de stelling dat in de lever ureum wordt gevormd. Door de lever van een pas gedood dier liet hij eenige malen hetzelfde bloed stroomen — alles bij een temperatuur van 37° a 40°. Telkens als het bloed de lever had gepasseerd werd het ureumgehalte er van bepaald, en bij iedere doorstrooming werd dat grooter gevonden. En de toename was zoo sterk, dat zij moeilijk kon worden afgeleid van een eenvoudig uitspoelen van reeds

¹⁾ Archiv f. exper. Pathol. und Pharmacol. Bd. I, Hft. 1.

²⁾ Het arsenigzuur als geneesmiddel bij diabetes. Amsterdam, 1873.

³⁾ Pflüger's Archiv. Bd. VIII, S. 289.

⁴⁾ Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1870, N°. 37.

te voren in de lever aanwezig ureum. Zij moest dus wel, meende CYON, het gevolg zijn van de vorming van nieuw ureum gedurende het stroomen van het bloed door het verwarmde orgaan.

GSCHIEDLEN wilde een experimentum crucis nemen. Ontstaat er in de lever ureum, zoo redeneerde hij, dan moet ook het bloed dat de lever verlaat, meer daarvan bevatten dan het bloed dat aan dit orgaan wordt toegevoerd. Hij onderzocht nu het bloed uit de *venae hepaticae* en dat van de *vena cava inferior*. Eigenlijk had hij in plaats van dit laatste, het bloed moeten nemen uit de *vena porta*, maar hij zag daarvan af uit hoofde van de circulatiestoornissen die door een onderbinding van de poortader worden in het leven geroepen. Waarom dit bezwaar zoo overwegend wordt geacht, of liever waarom het hier in aanmerking kwam, wordt niet vermeld. De proef werd nu minder bewijzend, want het zou mogelijk zijn dat het ureumgehalte van poortaderbloed beneden het gemiddelde gehalte bleef, dat door de *vena cava* werd aangetoond. Het resultaat was dat er geen merkbaar verschil was te vinden in het ureumgehalte van bloed uit de leveraderen, de *cava inferior* en de *carotis*. In ieder geval was dus bewezen dat het bloed bij het doorstroomen van de lever geen groote hoeveelheid ureum opneemt — wanneer de ureumbepalingen door GSCHIEDLEN verricht, althans een zoo groot vertrouwen verdienen als er door hem zelven aan gehecht wordt. Vervolgens werd de proef van HEYNSIUS herhaald, met dien verstande dat nu niet de hoeveelheid door *nitras hydrargyricus* praecipiteerbare stof werd bepaald, maar uit den kwikneerslag *nitras urei* geïsoleerd. Het ureumgehalte van een kalfslever nam bij verwarming op 37° a 40°

steeds af. En eindelijk werd ook de proef van CYON met een evenzeer negatieven uitslag nagebootst. Als het bloed een paar malen door de lever was heen gevoerd, bleek het ureumgehalte een weinig te zijn toegenomen, maar GSCHIEDLEN toonde aan dat het leverweefsel evenveel ureum had verloren als er meer was gevonden in het bloed. Hier had hij dus met eenvoudig uitspoelen te doen. Werd het doorstroomen voortgezet, dan bleek spoedig het ureumgehalte van het voor de proef gebruikte bloed weer te dalen. Uit de korte mededeeling van CYON, waarin deze opgeeft het ureum in hoofdzaak naar LIEBIG's methode te hebben bepaald, maakt GSCHIEDLEN op, dat er slechts onderzocht was hoeveel door nitras hydrargyricus praecipiteerbare stof het bloed, na verwijdering van het eiwit door alcohol, bevatte. Althans, wanneer hij op deze wijze te werk ging, verkreeg hij getallen die met de door CYON opgegevene groote overeenkomst vertoonden. Maar, zegt GSCHIEDLEN, wat uit een alcoholisch extract door nitras hydrargicus wordt neergeslagen behoeft niet alles ureum te zijn.

Wat nu het hooge ureumgehalte door MEISSNER voor de lever gevonden aangaat, merkt GSCHIEDLEN op, dat MEISSNER in de geheele lever wel een belangrijke hoeveelheid ureum vond, maar procentisch niet meer dan in het bloed. De lever waarin 0.093 grm. ureum bleek te zijn woog 474 grm., het gehalte aan ureum was dus 0.020% , en dat is vergeleken met het bloed volstrekt niet hoog. Door BULLARD, die onder MEISSNER's leiding werkte, werd bij een hond zelfs 0.035% ureum in het bloed aangetoond.

Door GSCHIEDLEN werden nu bloed en verschillende organen van honden bij vleeschvoeding, gemengde voeding en bij inanitie, op het ureumgehalte onderzocht. Het resul-

taat was dat hij in bloed, lever, nieren en milt, steeds ongeveer gelijke hoeveelheden (procentisch berekend) ureum vond, het meeste nog in de milt, en geringe hoeveelheden in de long, de hersenen en in den inhoud van het oog. Alleen bij inanitie zonk het ureumgehalte van het bloed van gemiddeld 0.025% tot gemiddeld 0.015%, dat van lever, milt en nieren daalde evenwel niet. Aangezien echter er niet bij wordt vermeld hoe lang het dier zonder voedsel was, kan hieruit niet veel met zekerheid worden besloten.

Men zou meenen dat GSCHIEDLEN uit zijn waarnemingen het besluit zou trekken dat er in de lever geen ureum wordt gevormd. Alle vragen toch door hem als noodzakelijke gevolgtrekkingen uit het toekennen van een ureumvormend vermogen aan de lever gesteld, worden, experimenteel onderzocht, ontkennend beantwoord. De slotsom is echter, dat GSCHIEDLEN zegt bewezen te hebben, dat de lever niet de éénige plaats is waar in het dierlijk organisme ureum wordt gevormd, — iets wat ook nog nooit door iemand was beweerd.

Op één zaak is echter door GSCHIEDLEN bij zijn geheele onderzoek volstrekt niet gelet, althans er wordt met geen enkel woord van gesproken, of namelijk de aan de proeven onderworpen dieren in het tijdperk van digestie verkeerden of niet. Toch is dit zeker van groot belang, daar toch de ureumafscheiding reeds zeer spoedig na het gebruik van voedsel toeneemt. Nog onlangs werd dit door RABUTEAU ¹⁾ bevestigd. Zoowel door HEYNSIUS als door STOKVIS was er ook met nadruk op gewezen. De eerste vond bij honden die gevestigd hadden een lang niet zoo groote

¹⁾ Union medicale 1873, N°. 107.

vermeerdering van den kwikzilverneerslag in de verwarmde lever, als bij dieren in digestie, terwijl storkvis ook alleen in het laatste geval het toegevoegde acidum uricum niet kon terugvinden in het extract van het verwarmde orgaan. Het scheen mij nu van belang, met inachtneming hiervan, de door GSCHIEDLEN zoo juist gestelde vragen aan een hernieuwd onderzoek te onderwerpen. Vooral scheen het mij wenschelijk den invloed van verschillende organen op de ureumvorming na te gaan, door het bloed te onderzoeken dat er heengaat en dat ze verlaat. Want bij ureumbepaling in organen heeft men steeds te worstelen met het bezwaar dat zij nooit geheel bloedvrij zijn te verkrijgen, tenzij door uitspoelen met water, waarbij licht eenig ureum weggespoeld kan worden. De fout door bijmenging van bloed veroorzaakt is, vooral als de dieren door verbloeding worden gedood, wel vrij gering, maar bij de kleine hoeveelheden, waarin het ureum in het geheele lichaam voorkomt, kan zulk een fout toch een zeer hinderlijk bezwaar opleveren. Maar, gelijk reeds gezegd is, en gelijk uit het volgende zal blijken, zijn de gebreken die alle tot dusver bekende methoden van ureumbepaling aankleven zoo groot, dat ik mij genoodzaakt zag een dergelijk onderzoek, als voor het tegenwoordige zonder eenige kans op betrouwbare resultaten, af te breken.

METHODEN VAN UREUMBEPALING.

1. BEPALING ALS NITRAS UREI.

Zonder twijfel is het bij iedere kwantitatieve bepaling wenschelijk, de stof, waarvan men de hoeveelheid wil kennen, als zoodanig te isoleeren. Iedere methode die op een ontledingsproces berust, waarbij een of meer der ontledingsproducten worden gebruikt om tot de kwantiteit der moederstof te besluiten, staat bloot aan de bedenking, dat vreemde bijmengselen, bekende zoowel als onbekende, onder de inwerking van het ontledend agens, dezelfde splitsingsproducten zouden kunnen opleveren. Het is waarschijnlijk aan deze overweging toe te schrijven dat, met betrekking tot ureumbepaling, de methode van afscheiding als nitras urei de meeste aanhangers heeft gevonden. Dat het echter moeilijk valt langs dezen weg kleine hoeveelheden ureum in bloed en dierlijke weefsels aan te toonen, blijkt wel daaruit, dat het eerst op het einde van de eerste helft dezer eeuw, ondanks zeer talrijke nasporingen, gelukte enkele kristallen van nitras urei uit zoogdieren-

bloed te bereiden ¹⁾. Veel moeilijker nog is het natuurlijk de hoeveelheid van het in de zoo uiterst samengestelde dierlijke vloeistoffen voorkomende ureum met eenige nauwkeurigheid te bepalen. — Over de mogelijkheid hiervan loopen dan ook de meeningen zeer uiteen. Terwijl sommigen groote waarde hechten aan de gewichtsbepalingen der door hen als nitrates urei afgescheiden stoffen, stellen anderen daarin een zeer gering vertrouwen. PICARD ²⁾ was de eerste door wien een systematisch onderzoek werd ingesteld naar het ureumgehalte van bloed, uit het normale dierlijk lichaam verkregen. Zijn methode kwam hierop neer: Het bloed werd, terstond nadat het opgevangen was, met een gelijk volumen alcohol vermengd, met azijnzuur zwak zuur gemaakt, gekookt, door een doek gefiltreerd en uitgeperst. Het residu werd nog eens met alcohol uitgetrokken en weer onder de pers gebracht. De filtraten werden bij elkaar gevoegd, uitgedampt tot droog wordens toe, na toevoeging van eenig gips. Wat er overbleef werd weer met alcohol behandeld, en de vloeistof verdampt. Voor de tweede maal werd het residu uitgetrokken, maar nu met een mengsel van één deel ether op twee deelen alcohol. Hetgeen nu, na het verjagen der vloeistof terugbleef, loste P. in water op, de oplossing behandelde hij met acetate plumbi basicus, en praecipiteerde daarna in het door zwavelwaterstof van lood bevrijde filtraat, het ureum naar de methode van LIEBIG met nitrates hydrargyricus en carbonas sodae. Dit praecipitaat werd door H_2S ontleed, dan werd de vloeistof van het ge-

¹⁾ SIMON. Müller's Archiv. 1841.

²⁾ De la présence de l'urée dans le sang, etc Strasbourg, 1856.

vormde zwavelkwikzilver afgefiltreerd, uitgedampt tot droogwordens toe, het overblijvende met alcohol en ether uitgetrokken, hetgeen na verdamping van de vloeistof overbleef in water opgenomen, en nu werd eindelijk uit deze oplossing met salpeterzuur in de koude nitras urei gepraecipiteerd. De afgescheiden kristallen werden daarop afgefiltreerd, gedroogd en gewogen.

Het laatste gedeelte dezer operatie — het bereiden van nitras urei uit het kwikzilver-praecipitaat — werd niet altijd door PICARD verricht bij de geheele reeks van ureumbepalingen door hem gedaan. Meestal vergenoegde hij zich met de uitkomst door het titreeren met nitras hydrargyricus verkregen, nadat een paar proeven hem hadden geleerd dat de getallen die de weging van het nitras urei hem opleverde nagenoeg volkomen overeenstemde met die welke LIEBIG's titreermethode hem gaf. Zoo vond hij in een niet nader aangegeven hoeveelheid hydrocele-vocht bij titreeren 0.068 grm. ureum, en kon uit het hierbij verkregen kwikzilverpraecipitaat 0.15 grm. nitras urei isoleeren dat aan 0.073 grm. ureum beantwoordt.

Op dezelfde wijze verkreeg hij uit bloed van een lijder aan albuminurie 0.05 grm. ureum door titreeren, door afscheiding als nitras urei 0.058 grm. ureum. Men ziet dat de door ontleding van het kwikzilverpraccipitaat verkregen hoeveelheid nitras urei grooter is, dan volgens het titreeren was gevonden, terwijl men toch eerder verlies zou verwachten. PICARD verklaart dit door toe te geven dat zijn salpeterzuur-ureum steeds sporen van nitras en acetas sodae bevatte, maar dat toch verreweg het grootste deel nitras urei was, meende hij te mogen aannemen op grond van den vorm der afgescheiden kristallen,

van het ontwikkelen van ammoniakdampen bij verhitting van het praecipitaat met baryt, en vooral op grond van een elementair analyse, waarbij 0.136 grm. ureum, uit bij verschillende proeven afgescheiden nitras urei verkregen, bij behandeling naar de methode van HEINTZ, een hoeveelheid ammonia-platinachloride leverden die aan 0.133 grm. ureum beantwoordde. Bij een andere proef, waarbij hij zuiver ureum in water oploste, met nitras hydrargyricus praecipiteerde, en dan uit dit praecipitaat op de boven aangegeven wijze nitras urei bereidde, vond hij van 40 mgr. ureum 39 mgr. terug.

Wanneer men de overeenstemming ziet tusschen de verschillende cijfers door PICARD verkregen, zou men meenen hierin wel een bewijs te mogen vinden voor de deugdzaamheid van zijn methode. En toch is die deugdzaamheid geenszins algemeen erkend. Dit blijkt alleen reeds uit het bestaan, en telkens nog weer ter sprake komen van andere methoden van ureumbepaling. KÜHNE ¹⁾ noemt zelfs PICARD's methode „ganz unzuverlässig.” Anderen daarentegen stellen blijkbaar veel vertrouwen in ureumbepalingen door afscheiding als nitras urei verricht. Sommigen daaronder, zooals OPPLER ²⁾ en SSUBOTIN ³⁾ rekenden het niet eens noodig het extract van de weefsels of het bloed, waarin zij het ureum wilden bepalen, eerst met nitras hydrargyricus te praecipiteeren. De eerste voegde bij de te onderzoeken vloeistof terstond het twee- of drievoudige volumen alcohol, maakte het vocht met acidum aceticum

¹⁾ Lehrbuch der physiologischen Chemie, S. 484.

²⁾ VIRCHOW's Archiv Bd. XXI, S. 267.

³⁾ Zeitschr. f. rat. Med. 1866. S. 117.

zwak zuur, filtreerde, dampte uit en extraheerde dan met ether. Bij hetgeen na verdamping van den ether overbleef, voegde hij eenige druppels salpeterzuur, en bevrijdde de afgescheiden kristallen van vet en extractiestoffen door uitspoelen met ether.

SSUBOTIN maakt het zich nog gemakkelijker. Om het ureumgehalte te bepalen in nieren, trekt hij ze met water uit, verdampt het extract, na coaguleeren van het eiwit, tot droogwordens toe, behandelt het residu met alcohol, verdampt het alcoholisch extract tot stroopdikte, en voegt dan bij deze stroop, na ze in ijs te hebben geplaatst, salpeterzuur. Hetgeen zich dan afscheidde werd op een filter gebracht, tusschen vloeipapier uitgeperst, gedroogd op 100°, en gewogen. Ik geloof niet dat er een groote mate van stoutmoedigheid toe noodig is, om te beweren dat betrouwbare ureumbepalingen op zulk een wijze stellig niet kunnen geschieden.

De meest besliste verdediger van PICARD's methode is, voor zoover mij bekend is, GSCHIEDLEN ¹⁾. Ook VOIT ²⁾ laat zich er gunstig over uit, maar toch niet op een zoo absolute wijze als GSCHIEDLEN. Een der voornaamste bezwaren tegen de bedoelde methode ingebracht, de bewering van v. RECKLINGHAUSEN ³⁾, dat hierbij het door nitras hydrargyricus verkregen praecipitaat, ammonia en natronzouten, maar wellicht in 't geheel geen ureum bevatte, wordt door beiden voor niet steekhoudend verklaard. v. RECKLINGHAUSEN zegt wel, als hij nauwkeurig volgens PICARD's opgaven

¹⁾ T. a. p.

²⁾ Zeitschr. f. Biologie, Bd. IV, S. 128.

³⁾ VIRCHOW's Archiv. Bd. XIV, S. 476.

werkte, evenals hij, ten slotte na toevoeging van salpeterzuur, afscheiding van kristallen te hebben verkregen, en wel van den vorm, zooals die door PICARD wordt beschreven, maar dat deze vorm met den kristalvorm van nitras urei overeenstemt kan hij niet toegeven. Bovendien gaven de kristallen de reacties van salpeterzuur, natron en ammonia.

Men moet zich echter, zegt VORT, door den kristalvorm niet laten misleiden. Wanneer men de kristallen, in een druppel water opgelost, op een objectglaasje brengt, en dan voorzichtig laat verdampen, zooals ÖRTEL dat heeft gedaan, dan ziet men zich volkomen regelmatige en licht te herkennen kristallen van nitras urei afscheiden. De waarheid van deze opmerking van VORT heb ik herhaaldelijk kunnen bevestigen. Het nitras urei kan zich bij de aanwending van PICARD's methode in allerlei verschillende vormen afscheiden, maar voegt men nu bij de afgefilterde, overmaat van HNO_3 bevattende, moederloog zuiver ureum, dan zetten zich terstond een aantal kristallen af, die volkomen dezelfde afwijkende gedaante vertoonen. Dan behoeft men toch niet te twijfelen of men wel nitras urei voor zich heeft. Zoo is VORT volkomen gerechtigd tot zijn uitspraak dat het zeer wel mogelijk is, ureum, ook in normaal bloed, met behulp van nitras hydrargyricus aan te toonen, maar GSCHIEDLEN, die deze methode bruikbaar noemt voor ureumbepaling, ja haar aanwendt om het verschil in ureumgehalte na te gaan tusschen het bloed van de *venae hepaticae* en dat van de *vena cava*, een verschil dat, zoo het bestaat, toch altijd zeer klein zal wezen, plaatst zich op een ander standpunt. Hij had moeten aantonen, niet dat de na toevoeging van salpeterzuur afge-

scheiden kristallen ureum bevatten, maar dat zij uit niets anders dan uit nitras urei bestaan. En dat is door hem niet alleen niet bewezen, maar het postulaat, waarop de betrouwbaarheid van zijn geheele methode berust, schijnt niet eens door hem te zijn gesteld. Al gaat het zeer goed zich er met behulp van het mikroskoop van te overtuigen, dat de hoofdmassa der door salpeterzuur afgescheiden kristallen uit nitras urei bestaat, het is zeker onmogelijk op deze wijze zich er van te verzekeren dat men met niets anders te doen heeft. Daarvoor is het strikt genomen noodzakelijk een elementair-bepaling te verrichten van hetgeen voor de ureumverbinding wordt gehouden, maar in ieder geval dient men toch na te gaan, of er bij verhitting der kristallen geen vuurvast residu achterblijft, zooals dat door VON RECKLINGHAUSEN is gedaan. Van een dergelijk onderzoek wordt door GSCHIEDLEN met geen enkel woord gesproken. De twee hoofdzaken, waarop men volgens hem bij 't bepalen van ureum naar PICARD heeft te letten, zijn, ten eerste, dat het eiwit volkomen verwijderd, en ten tweede dat een overmaat van nitras hydrargyricus zorgvuldig vermeden wordt. Mijn ervaring hieromtrent deel ik nu mede.

Om het eiwit te coaguleeren, goot ik het bloed uit in kokend water, waaraan te voren zooveel azijnzuur was toegevoegd dat het mengsel zwak zuur reageerde. Gewoonlijk gebruikte ik hiervoor op 100 grm. bloed, 5—7 cc. normaal azijnzuur. GSCHIEDLEN geeft aan, dat men door voorzichtig toevoegen van zuur — hij gebruikte zwavelzuur — het eiwit na eenige oefening volkomen kan verwijderen, wanneer men slechts let op de kleur die het bloed bij het koken aanneemt. Bij een bepaalde roodbruine nuance, zegt hij, kan men zeker zijn dat alle eiwit is gepraecipiteerd

Ook MEISSNER ¹⁾ geeft dit aan. Ondanks vrij wat moeite is het mij echter slechts hoogst zelden gelukt op deze wijze een gewenscht resultaat te verkrijgen. Een enkele druppel zuur meer of minder brengt een uiterst geringe, of, voor mijn oog althans, onmerkbaar verandering te weeg in de kleur der bloedstremfels, maar heeft op het praecipiteeren van het eiwit een geenszins onbelangrijken invloed. Bijna altijd kon ik, al had ik gedurende het koken ook nog zoo voorzichtig druppelsgewijs verdund zuur toegevoegd, in het filtraat, door koken met overmaat van azijnzuur en geconcentreerde zoutoplossing, eiwit aantonen.

Ik zag er dus van af op deze wijze een volkomen verwijdering van het eiwit te beproeven. Om hiertoe te komen werd het gekookte bloed door een doek gefiltreerd en uitgeperst, het residu nog eens met water goed aangeroerd en weer gecolect, en daarna werd het nog bijna altijd eenig eiwit bevattende, zwak zure filtraat met acetabasis behandeld, waarop een volumineus, meestal gemakkelijk af te filtreren praecipitaat ontstond. Voor dat ik echter den loodazijn toevoegde, liet ik altijd eerst de vloeistof tot de kamertemperatuur afkoelen, om te verhoeden dat in het door het lood alkalische vocht, ureum in koolzure ammonia werd omgezet. Dat ureum in alkalische oplossingen ook bij temperaturen lager dan 100° gemakkelijk in carbonas ammoniac overgaat, toonde MEISSNER aan voor urine ²⁾. Bij kamertemperatuur geschiedt deze omzetting zelfs in eiwithoudende vloeistoffen niet zoo gemakkelijk, zooals blijkt uit OERTEL's proeven ³⁾. Uit de van het lood-

¹⁾ Zeitschr. f. rat. Med. 1866, S. 227.

²⁾ Zeitschr. f. rat. Med. 1868, S. 301.

³⁾ Zeitschr. f. Biologie, Bd. IV, S. 149.

praecipitaat afgefiltereerde vloeistof, werd nu de overmaat van acetas plumbi door zwavelwaterstof verwijderd, en het dan verkregen waterheldere, volkomen eiwitvrije filtraat ingedampt, tot op ongeveer de helft van het gebruikte volumen bloed. Door den acetas plumbi was nu tevens een groot deel der extractiefstoffen verwijderd — hetgeen daaruit bleek dat de nu door azijnzuur sterk zure vloeistof ook bij het indampen helder bleef, hoogstens zette zich een licht geel randje aan den wand van de schaal af — zoodat ik het niet noodig oordeelde tot droog uit te dampen en dan met alcohol uit te trekken, vooral omdat toch een massa voor de ureumbepaling hinderlijke stoffen in alcohol niet onoplosbaar zijn.

Nu werd nitras hydrargyricus toegevoegd, waardoor — in de sterk zure vloeistof — een zeer onbeduidend praecipitaat ontstond dat door filtratie werd verwijderd. Hierbij echter moet men voorzichtig zijn. Naar ik meen heeft MEISSNER het eerst de eigenschap van ureum in zure oplossing niet door nitras hydrargyricus gepraecipiteerd te worden, gebruikt om bijmengselen van het ureum te scheiden. Maar er dient op gelet te worden dat de vloeistof sterk zuur moet zijn om het ureum opgelost te houden. Dit blijkt reeds daaruit dat men in een oplossing van zuiver ureum in water met de titreervloeistof van LIEBIG, die toch altijd zuur reageert, steeds een praecipitaat krijgt, dat alleen door bijvoegen van een tamelijk belangrijke hoeveelheid vrij zuur weer kan worden opgelost. Om zeker te zijn dat het zure praecipitaat dus geen ureum bevatte, zorgde ik er steeds voor dat de vloeistof die ik met nitras hydrargyricus behandelde, een zeer ruime overmaat van vrij azijnzuur bevatte. Het filtraat werd nu op de gewone wijze volgens

LIEBIG op ureum getitreerd, en, zoodra de bekende eind-reactie optrad, door toevoeging van een overmaat van carbonas sodae alkalisch gemaakt. Het hierbij verkregen praecipitaat zag steeds geel en zou dus, wanneer GSCHIEDLEN's uitspraak juist was, „absoluut ongeschikt zijn ter isoleering van het ureum.” Op grond waarvan echter genoemde schrijver tot die uitspraak is gekomen, is mij niet recht duidelijk, en wordt ook door hem zelven met geen enkel woord nader aangegeven. Zelfs schijnt het vreemd hoe hij ooit voor een overmaat van het kwikzout kon waarschuwen, daar hij toch zelf met zooveel woorden aangeeft dat hij nitras hydrargyricus toevoegde totdat een druppel van het mengsel, bij carbonas sodae gebracht, een gele kleur gaf, met andere woorden, totdat hij een overmaat van het kwikzout had gebruikt. Dat nu zijn praecipitaat niet geel maar wit was, komt natuurlijk daardoor, dat hij niet genoeg carbonas sodae aan de vloeistof toevoegde, zoodat zij nog zuur reageerde. Maar nu wordt het de vraag of GSCHIEDLEN ooit alle ureum uit zijn extracten heeft gepraecipiteerd. Want dat er steeds een deel van de ureum-kwikzilverbinding blijft opgelost, zoolang er niet een overmaat van alkali aanwezig is, daarvan heb ik mij meermalen kunnen overtuigen.

Ofschoon MEISSNER niet spreekt van gevaar dat er in het gebruiken van een overmaat der kwikzilveroplossing gelegen zou zijn, geeft ook hij uitdrukkelijk op dat het ureumpraecipitaat steeds zuiver wit was. Hij spreekt van een „neutralen Quecksilberniederschlag,” in tegenoverstelling van den „sauren,” het praecipitaat dat vóór de toevoeging van carbonas sodae, door middel van nitras hydrargyricus werd verkregen. Het is echter niet geheel onwaarschijnlijk dat

de vloeistof waarin het praecipitaat verdeeld was, zuur en niet neutraal reageerde. Althans MEISSNER geeft op bij de van het zure praecipitaat afgefiltreerde vloeistof, carbonas sodae te hebben gevoegd, en daarna zooveel nitras hydrargyricus totdat zich de eindreactie vertoonde. Bij het titreren wordt nu weder salpeterzuur vrij, en dan is, tengevolge van het ontstaan van dubbelkoolzure soda de reactie zelfs nog zuur als er reeds overmaat van het alkalische sodazout is gebruikt, terwijl zij eerst bij een nog grootere overmaat neutraal wordt. Dat in MEISSNER's proeven echter geen overmaat van koolzure soda aanwezig was, blijkt uit de witte kleur van zijn praecipitaat. Het schijnt dus dat ook bij hem een, zij het ook klein gedeelte van het ureum in oplossing zal gebleven zijn.

Het was mij overigens geenszins absoluut onmogelijk ureum uit het gele praecipitaat te isoleeren, zooals mij bij een aantal proeven bleek, waarbij ik steeds overmaat, zoo wel van nitras hydrargyricus als van carbonas sodae gebruikte. En zelfs vond ik door de bijmenging van het gele kwikzilver-oxyde de afscheiding van nitras urei niet in 't geringste bemoeijlikt. Ik loste zuiver ureum, uit alcohol omgekristalliseerd, op in omstreeks 20 cc. water en praecipiteerde het met nitras hydrargyricus. In één geval voegde ik bij 0.125 grm. ureum 12.5 cc. van Liebig's vloeistof, en daarna overmaat van carbonas sodae, waarbij een nauwelijks merkbaar spoor van gele verkleuring optrad. Het praecipitaat werd afgefiltreerd en uitgespoeld totdat het afloopende water volstrekt geen alkalische reactie meer vertoonde. Daarop werd het in water verdeeld, en door zwavelwaterstof ontleed. Het zwavelkwik werd afgefiltreerd, en de vloeistof uitgedampt tot op ongeveer vijf druppels.

Bij bekoeling zette zich nu reeds nitras urei af, terwijl na toevoeging van 15 druppels salpeterzuur van 1.337 sp. gew. de vloeistof in een kristalbrij veranderde. De afgefiltreerde, met ether uitgespoelde, en daarna gedroogde nitras urei woog 0.175 grm. hetgeen aan 0.0854 grm. ureum beantwoordt. Er was dus 39.6 mgr. ureum verloren gegaan. In een ander geval behandelde ik 0.159 grm. ureum op volkomen dezelfde wijze, met dit onderscheid dat ik een paar cc. van Liebig's titreervloeistof te veel nam, zoodat het gevormde praecipitaat bruin van kleur was. Ik vond nu 0.248 grm. nitras urei, of 0.121 grm. ureum, zoodat hier het verlies aan ureum 38 mgr. bedroeg. Op de grootte van het geleden verlies kom ik later terug; maar men ziet dat het in beide gevallen gelijk was. Bij beide proeven overtuigde ik mij er van dat de afgescheiden nitras urei geen vuurvaste bestanddeelen bevatte. Op dezelfde wijze vond ik van 0.060 grm. ureum (wit praecipitaat) 0.031 terug, van 0.060 (bruin praecipitaat) 0.031 grm. En nog een andermaal van 0.040 grm. ureum (wit praecipitaat) 0.014 grm. terwijl 0.040 grm. (bruin praecipitaat) 0.018 grm. ureum lieten terugvinden. De ongegrondheid van GSCHIEDLEN's beweren schijnt mij hierdoor aangetoond.

Bij de verdere behandeling stuitte ik op een groot bezwaar.

Om nitras urei zooveel mogelijk zuiver te verkrijgen werd het kwikzilverpraecipitaat uitgewasschen totdat het aflopende water niet meer alkalisch reageerde, totdat dus alle overvloedige carbonas sodaë was verwijderd. Ik meende dan te mogen aannemen dat ook de in het praecipitaat aanwezige salpeterzure natron grootendeels, zoo niet geheel, weggespoeld zou zijn. Het filtraat dat nu na

ontleding van de kwikverbinding door zwavelwaterstof verkregen werd, bevatte dan vrij salpeterzuur en wel in grooter hoeveelheid naarmate het praecipitaat aanzienlijker was geweest. Bij het indampen — dat in een ondiep schaalje op het waterbad geschiedde, zoodat de temperatuur der vloeistof nooit hooger dan tot 60° a 70° steeg — werd nu het aanvankelijk waterheldere filtraat allengs bruin, en bij dat bruin worden ontstonden reduceerende stoffen, tengevolge waarvan het salpeterzuur in ondersalpeterzuur werd veranderd. Dit bleek hieruit dat als nu, na het indampen tot een klein volumen, in de kou nieuw salpeterzuur werd toegevoegd, er bijna altijd gasontwikkeling optrad. Soms verkreeg ik wel een niet onbelangrijke afzetting van kristallen van nitras urei, maar als ik dan niet zeer spoedig affiltreerde waren dezen weldra, onder ontwikkeling van gasbellen, geheel of gedeeltelijk verdwenen. Het is mij wel gebeurd dat een aantal van de schoonste kristallen van nitras urei, met behulp van het mikroskoop konden worden waargenomen, en dat als ik na een uur het praeparaat weer nazag, niets als luchtbellens waren te vinden.

Dit bezwaar trad vooral op den voorgrond bij het onderzoek van de lever ¹⁾; bij het bloed was het niet of nauwelijks merkbaar. Maar aangezien het bij het bloed er op aankomt, als ureumbepalingen daarvan waarde zullen

¹⁾ De lever werd op volkomen dezelfde wijze onderzocht als het bloed. Het orgaan werd fijngehakt in met azijnzuur aangezuurd kokend water geworpen enz. Door de behandeling met acetabasicus werd het glycogeen volkomen verwijderd, en, althans naar mijn ervaring, gemakkelijker dan door het praecipiteeren met zwavelzuur en barytwater, zooals dat door MEISSNER (Zeitschr. f. rat. Med. 1868, S. 236) werd gedaan.

hebben, kleine verschillen in het ureumgehalte met groote nauwkeurigheid aan te toonen, rekende ik de moeielijkheid voor het bloed evenzeer overwegend, al werd zij ook niet of slechts spoorsgewijs bemerkt. Dat zij voor het bloed wel bestond, wordt naar het schijnt daardoor bewezen dat ook daarbij het laatste filtraat bij aanwezigheid van vrij salpeterzuur ten slotte een gele kleur aaneemt. Zoomin door GSCHIEDLEN als door MEISSNER wordt van dit bezwaar gewaagd. Zelfs merkt de laatste uitdrukkelijk op dat de nitras urei volkomen kleurloos uitkristalliseerde, en, ofschoon deze verbinding geen bijzondere neiging heeft bij het kristalliseeren kleurstoffen mee te slepen, ze geheel wit te verkrijgen gelukte mij op de aangegeven wijze, ook bij de zorgvuldigste bewerking nooit, althans niet uit de lever. Hebben deze onderzoekers de vloeistof wellicht vóór het indampen geheel of nagenoeg geneutraliseerd? Maar in dat geval is de afgescheiden nitras urei stellig met anorganische zouten vermengd geweest. KÜHNE ¹⁾ spreekt wel van de reductie van het salpeterzuur en de daaruit voortvloeiende ontleding van het ureum, maar hij noemt het als een bezwaar bij een methode die in hoofdzaak met de door OPPLER en anderen gebruikte overeenkomt, waarbij het praecipiteeren met nitras hydrargyricus wordt nagelaten, en waarbij dus onzuiverheden aanwezig zijn die door MEISSNER en GSCHIEDLEN waren verwijderd. Hoe het zij, ik moest trachten de moeielijkheid te boven te komen.

Om in de eerste plaats de schadelijke bijmengselen zoo veel mogelijk weg te nemen, behandelde ik het filtraat

¹⁾ Lehrbuch der physiol. Chemie, S. 484.

van zwavelkwikzilver, na het met kali alkalisch gemaakt te hebben met *acetas plumbi basicus*. Meestal kookte ik eerst nog met *acetas cupri*, maar daarbij zag ik nooit een praecipitaat ontstaan — een bewijs dat althans xanthine en hypoxanthine waren verwijderd. Door het lood werd altijd nog het een en ander weggenomen, want als ik nu na het filtraat met zwavelwaterstof behandeld, en gefiltreerd te hebben, weder, na eenig uitdampen, *nitras hydrargyricus* toevoegde, dan was het praecipitaat, vooral bij de lever, constant geringer dan het eerste op die wijze verkregen. Van ontleding van het ureum kan dit niet afhankelijk zijn, daar hierbij steeds ammonia zou zijn gevormd. En ammoniazouten geven juist met *nitras hydrargyricus* een zeer volumineuzen neerslag. Het uitspoelen van het praecipitaat werd nu niet lang voortgezet — een voordeel, daar bij langdurig uitwasschen de vloeistof bijna altijd ten slotte troebel doorloopt. Als nu de kwikzilver verbinding door zwavelwaterstof was ontleed, en het gevormde zwavelkwik afgefiltreerd, werd het filtraat door kali of natron zwak alkalisch, en terstond daarop met azijnzuur weder duidelijk zuur gemaakt. Nu kon de vloeistof worden ingedampt bij zure reactie, waardoor de omzetting van ureum in koolzure ammonia werd tegengegaan, en toch was het gevaar voor reductie van salpeterzuur weggenomen.

Maar nu trad een ander bezwaar op den voorgrond: de oplossing bevatte een niet onbelangrijk gehalte aan salpeterzure en azijnzure soda of kali. Om deze zouten, ten minste voor het grootste gedeelte, van het ureum te scheiden, dampte ik uit tot droogwordens toe, — en hierbij verkreeg ik uit bloed een volkomen, uit lever een bijna

kleurloos residu — en trok dan uit met een mengsel van drie deelen alcohol van 90°/o en een deel ether. Het extract werd onder voortdurend toevoegen van water, totdat er de lucht van alcohol niet meer aan te bespeuren was, uitgedampt tot op een zeer klein volumen. Dan werd in een koudmakend mengsel met behulp van sterk salpeterzuur de nitras urei afgescheiden. De kristallen werden op een klein filter gebracht, waarnaast een, er mee gelijk gewogen, contrafilter in denzelfden trechter was gelegd. De hoeveelheid vloeistof was gewoonlijk te gering om door het filtreerpapier af te druipen, maar filter en contrafilter werden er vrij gelijkmatig mee doortrokken. Nu werden de filters uitgespoeld met ether, en daarop in het luchtbad op 100° a 110° gedroogd. Het uitwasschen met ether heeft vooreerst dit voordeel dat nitras urei er volstrekt niet door wordt opgelost, en dan dat het salpeterzuur er althans grootendeels door wordt verwijderd. Zoo was er voor het drogen maar korten tijd, ongeveer een uur noodig, er werd geen, of zeker niet veel nitras urei bij omgezet en vervluchtigd, en het filtreerpapier werd er niet sterk bij aangetast. Bovendien werd het tegenfilter bijna evenveel als het filter door het zuur aangegrepen waardoor de fout zeker veel geringer werd gemaakt. Gaarne erken ik dat deze methode van drogen te wenschen overlaat, maar in ieder geval beviel zij mij beter dan het uitpersen der kristallen tusschen filtreerpapier en het drogen boven zwavelzuur alleen, of, zooals ik het ook heb beproefd, boven zwavelzuur en bijtende kali.

De aldus verkregen nitras urei bevatte altijd onverbrandbare bestanddeelen. Om de grootte van de hierdoor gemaakte fout eenigermate te kunnen schatten deed ik een

aschbepaling van het filter met de kristallen, en een van het tegenfilter. Nauwkeurigheid kan hierdoor natuurlijk niet worden bereikt, daar toch de zouten bij het gloeien geenszins onveranderd blijven, en het bovendien in geen opzicht als bewezen, of zelfs als zeer waarschijnlijk mag worden aangenomen dat er zich naast den nitras urei niet nog andere organische stoffen in de kristal massa bevinden. De kleurloosheid der kristallen bewijst volstrekt niet dat zij zuiver zijn, zooals TRESKIN ¹⁾ terecht opmerkt. Uit het gewichtsverlies na het gloeien kan dus slechts bij benadering worden besloten tot de hoeveelheid nitras urei die op het filter aanwezig was.

Ik laat hier eenige cijfers volgen waardoor het ureumgehalte op 100 grm. bloed of lever wordt aangegeven, zooals dat in verschillende proeven werd gevonden. De getallen onder I werden verkregen bij de bepalingen waarbij het kwikpraecipitaat goed werd uitgespoeld, en het laatste filtraat bij aanwezigheid van vrij salpeterzuur uitgedampt. Men ziet dat hierin de waarde voor de lever — waarbij, zooals gezegd is, de gasontwikkeling na toevoeging van HNO_3 veel sterker was dan bij bloed — aanzienlijk kleiner zijn dan die onder II, welke gevonden werden op de zoeven beschreven wijze — vervangen van het salpeterzuur bij het indampen door azijnzuur, en bepaling van de asch door filter en contrafilter geleverd:

¹⁾ Virchow's Archiv Bd. LV, S. 491.

I.

	Ureumgehalte op 100 gram	
	Bloed.	Lever.
a. Hond	0.0227	
b. Hond		0.012
c. Hond		0.016
d. Hond	0.0335	0.009
e. Varken	0.009	0.013 0.0104

II.

	Ureumgehalte op 100 gram		Aanmerkingen.
	Bloed.	Lever.	
A. Hond	0.0199		
B. Hond	0.0524 0.0652	0.055	
C. Hond	0.022 0.0266		Hetzelfde dier als A.
D. Hond	0.0066	0.0088	Hetzelfde dier als A, na vijf dagen zonder voedsel te zijn geweest. 5 uren na het wegnemen der nieren onderzocht. Het dier had eenige malen gebraakt.
E. Hond	0.0385	0.0346	
F. Varken	0.018		
G. Varken		0.035(?)	

De honden werden steeds in volle digestie, 6 uren na het nemen van een rijkelijken vleeschmaaltijd, onderzocht, behalve bij D. Het bloed werd uit de halsvaten verkregen, hetzij door het dier den hals af te snijden, en te laten doodbloeden, hetzij door uit de carotis of vena jugularis het bloed af te tappen. Bloed en lever van het varken

werden van den slager gehaald terstond na het slachten, en kwamen dus van dieren die eenigen tijd voor den dood hadden gevest. Het schijnt mij niet geoorloofd uit deze getallen iets anders af te leiden, dan dat het ureumgehalte van het bloed en van de lever bij inanitie afneemt. Bij G werd voor de lever een hoog cijfer gevonden, maar het is weinig te vertrouwen, aangezien hier de nitras urei zeer onzuiver werd afgescheiden. Het filter met de kristallen gaf na verbranding 0.346 grm. asch, het contrafilter 0.066 grm. Bovendien waren de kristallen gekleurd, waardoor het vermoeden wordt opgewekt dat zij niet slechts met anorganische, maar ook met organische stoffen waren verontreinigd. De laatsten nu, die bij het gloeien verdwijnen, werden als nitras urei in rekening gebracht.

Dat echter het afscheiden van nitras urei uit bloed en weefsels op de aangegeven wijze slechts kan dienen om kwalitatief ureum aan te toonen, en hoogstens om belangrijke verschillen in het ureumgehalte bij benadering te kunnen schatten, wordt naar het mij schijnt, volkomen duidelijk, als men let op de oplosbaarheid van nitras urei in salpeterzuur. De opgaven hieromtrent loopen zeer uiteen. Gewoonlijk vindt men aangegeven dat nitras urei moeilijk oplosbaar is in water, en zeer moeilijk of in 't geheel niet in koud salpeterzuur. Sommigen daarentegen noemen het oplosbaar in water, in acidum nitricum minder gemakkelijk. HEINTZ ¹⁾ geeft op dat één deel nitras urei oplost in 8 deelen water — een oplosbaarheid die zeker niet zeer gering te noemen is. Voor zoover ik heb kunnen na-

¹⁾ Lehrbuch der Zoöchemie, S. 181.

gaan, is HEINTZ de eenige door wien is onderzocht of zuiver ureum in water opgelost, door salpeterzuur volkomen daaruit kan worden neergeslagen ¹⁾). Zijn antwoord luidde ontkennend. Hij loste een gewogen hoeveelheid ureum in zoo weinig mogelijk water op, en voegde daarbij ongeveer het dubbele volumen salpeterzuur van 1.30 sp. gew. Het mengsel werd in ijs gezet en na eenige uren afgefiltreerd. Zoo vond hij van 0.4387 grm. ureum 0.3945 grm. terug; een andermaal werd op dezelfde wijze van 0.5074 grm. ureum, 0.4638 grm. teruggevonden. In het eerste geval was dus 0.0442 grm. ureum, dus 0.0906 grm. nitras urei in het salpeterzuur opgelost gebleven, in het tweede 0.0436 grm. ureum, dat aan 0.0893 grm. nitras urei beantwoordt. Het is voornamelijk op grond hiervan dat HEINTZ de methode van ureumbepaling door nitras urei als onbruikbaar verwerpt, en zeker niet ten onrechte.

Ook mij is het nooit gelukt wanneer ik zuiver ureum in water had opgelost en met HNO_3 gepraecipiteerd, al het ureum dat ik had genomen terug te vinden. En het zoo geleden verlies kan in verschillende proeven nooit constant zijn, aangezien de hoeveelheid nitras urei die opgelost blijft afhankelijk is van de hoeveelheid aanwezige vloeistof, en van het salpeterzuurgehalte daarvan, twee grootheden die bij verschillende bepalingen steeds variëeren. Hoe meer salpeterzuur de vloeistof bevat, des te minder nitras urei wordt er opgelost, maar onbeduidend wordt de fout toch nooit, zooals uit de hieronder medegedeelde bepalingen kan blijken:

¹⁾ Poggendorff's Annalen, Bd. 66, S. 125.

Gebruikt ureum.	H ₂ O in druppels.	HNO ₃ in druppels.	Hoeveelheid vloeistof.	Gevonden. nitr. urei.	Opgelost.	
					nitr. urei.	ureum.
0.063 grm.	6	6	12	0.090 grm.	0.039	0.019
0.059 „	6	12	18	0.083 „	0.038	0.0185
0.103 „	6	10	16	0.160 „	0.051	0.0249
0.094 „	6	15	21	0.148 „	0.045	0.022
0.092 „	6	30	36	0.153 „	0.036	0.0176
0.119 „	12	10	22	0.143 „	0.100	0.0488

De bepalingen werden op de gewone wijze (pag. 43) verricht. Het te voren uit alcohol omgekristalliseerde, zorgvuldig op 100° in een stroom watervrije lucht gedroogde ureum werd afgewogen en in de aangegeven hoeveelheid water opgelost. Als de nitras urei zich in de koude goed had afgezet werd de kristalbrij op het filter gebracht, met ether uitgespoeld en gedroogd op 100° a 110°. Dat er bij het drogen geen omzetting en vervluchtiging van het nitras urei plaats had, bleek daaruit dat de filters het gewigt dat zij hadden na omstreeks een uur te zijn gedroogd, geheel of op een paar miligrammen na behielden, als zij daarna weder een uur in het verwarmde luchtbad werden geplaatst. Ik werkte met zoo kleine hoeveelheden om des te beter de omstandigheden te verwezenlijken die bij de bepaling van het ureumgehalte in bloed en weefsels in aanmerking komen. Het meten bij druppels biedt overigens zeker geen volkomen juistheid. Ook met behulp van een goed druppelfleschje is het moeilijk steeds druppels van volkomen gelijke grootte te verkrijgen — en kleine verschillen geven hier reeds een merkbare fout. Maar op een juiste bepaling van de oplosbaarheid van nitras urei in

bloed of een weefselextract verkregen, tot op een zeer klein volumen ingedampt in de koude geen neerslag geeft met salpeterzuur, dan wordt daardoor de afwezigheid van ureum volstrekt niet bewezen. Meermalen gelukte het mij niet nitras urei af te scheiden, maar bijna altijd verkreeg ik dan toch door toevoeging van salpeterig zuur, een krachtige gasontwikkeling.

Dat PICARD uit het kwikzilverpraecipitaat van 40 mgr. zuiver ureum, 39 mgr. ureum terug vond, schijnt mij niet anders te verklaren dan door aan te nemen dat de kwikzilverneerslag niet voldoende door hem werd uitgespoeld, zoodat zijn nitras urei door nitras sodae was verontreinigd. Zooals op pg. 39 door mij is medegedeeld leed ik ook bij dergelijke proeven een aanmerkelijk verlies. Werde het uitspoelen nagelaten, dan verminderde ook het verlies aanzienlijk. Zoo verkreeg ik b. v. van 0.136 gram. ureum, door praecipiteeren met nitras hydrargyricus en carbonas sodae, ontleden van den niet uitgespoelden neerslag door H_2S uitdampen van het filtraat tot droogwordens toe, uittrekken van het residu met $\frac{3}{4}$ alcohol en $\frac{1}{4}$ ether en toevoeging van salpeterzuur, na den alcohol en den ether door water te hebben vervangen, 0.263 gram. nitras urei, hetgeen een verlies aantoont van slechts 7 mgr. ureum. Nu echter woog de asch van het filter 0.062 gram., van het contrafilter 0.031 gram.

Één argument voor de juistheid van PICARD's methode aangevoerd is nog niet besproken. Sommige waarnemers, waaronder GSCHIEDLEN, onderzochten bloed, of eenig weefselextract voor een gedeelte direct, voor een ander gedeelte na toevoeging van een gewogen hoeveelheid ureum, en vonden dan in de tweede portie zooveel meer ureum dan

in de eerste als zij er hadden bijgevoegd. Maar hierdoor wordt slechts bewezen dat in beide gevallen met gelijke nauwkeurigheid was gewerkt, zoodat de fout in de twee bepalingen dezelfde was. Omtrent de grootte van de fout kan men er niets uit leeren.

Alzoo tot de overtuiging gekomen dat door de afscheiding van het ureum als nitrates urei mijn doel — een juiste kennis van het ureumgehalte van verschillende bloedsoorten en weefsels — niet kon worden bereikt, en de afscheiding als oxalates urei, wegens de oplosbaarheid van deze verbinding in zuringzuur geen betere resultaten beloofde, besloot ik mijn toevlucht te nemen tot een der andere bekende methoden, en wel tot die welke mij het meeste vertrouwen scheen te verdienen, de methode van BUNSEN.

2. METHODE VAN BUNSEN.

Gelijk bekend is berust BUNSEN's methode op de omzetting van het ureum in koolzure ammonia, zoodra het bij alkalische reactie wordt verhit. De vloeistof, waarvan het ureumgehalte moet worden bepaald, wordt met een geconcentreerde ammoniakale chloorbaryumoplossing in een glazen buis gebracht die, dichtgesmolten, drie a vier uren op 200° a 240° wordt verhit. Na afkoeling wordt de buis geopend, en de gevormde koolzure baryt afgefiltreerd, uitgespoeld, gedroogd en gewogen. Uit het zoo gevonden gewicht wordt de hoeveelheid ureum die gebruikt was berekend.

Voor zoover ik heb kunnen nagaan is deze methode al-

leen door WÜRTZ ¹⁾ en door SCHULTZEN en NENCKI ²⁾ gebruikt voor een onderzoek. Behalve door BUNSEN ³⁾ zelf, wordt zij uitvoerig besproken door TRESKIN ⁴⁾. Door WÜRTZ wordt echter niets meer vermeld dan dat hij zijn ureumbepalingen in bloed en lymfhe verrichtte, volgens een methode gegrond op een combinatie van de methoden van LIEBIG en van BUNSEN. POISEUILLE en GOBLEY ⁵⁾ zeggen gewerkt te hebben op dezelfde wijze als WÜRTZ, maar ook zij geven daaromtrent niet de minste nadere inlichting.

BUNSEN en TREKIN beproefden de waarde der methode voor zuiver ureum, en kwamen tot een zeer bevredigend resultaat; in drie proeven vond BUNSEN van 3 deelen ureum terug 2.986, 2.994, 2.991 deelen. TRESKIN gebruikte in twee gevallen 60 mgr. ureum, en vond daarvoor in de eene proef 58.2 mgr. in de tweede 62.8 mgr. De tweede hoofdvraag, die beslissend is voor de deugdelijkheid der methode, is deze, of er in de vloeistoffen waarvan men het ureumgehalte wil kennen, ook andere stoffen voorkomen, die evenals ureum, bij verhitting met alkali koolzuur leveren, en niet terstond reeds door de ammonia houdende chloorbaryumoplossing worden gepraecipiteerd, en zoo ja, of die hinderlijke stoffen volkomen zijn te verwijderen. Het eerste gedeelte dezer vraag wordt voor urine door BUNSEN ontkennend beantwoord. Hij vond in urine, waaruit hij door aetas plumbi basicus de extractief-stoffen had verwijderd een even hoog ureumgehalte als in dezelfde urine,

¹⁾ Compt. rend. XLIX, pg. 53.

²⁾ Zeitschr. f. Biologie. Bd. VIII, S. 124.

³⁾ Ann. der Chem. und Pharm. Bd. LXV, S. 375.

⁴⁾ Virch. Archiv. Bd. LV, S. 488.

⁵⁾ Compt. rend. XLIX, pg. 164.

direct onderzocht. Streng is deze bewijsvoering eigenlijk niet. Het is volstrekt niet na te gaan, of er niet wellicht, ook na behandeling met loodazijn, behalve ureum stoffen in oplossing blijven die koolzuur ontwikkelen als zij bij alkalische reactie worden verhit.

TRESKIN, wiens doel was na te gaan in hoeverre BUNSEN's methode bruikbaar was voor ureumbepaling in het bloed, toont aan dat althans een aantal der in casu schadelijke stoffen niet aanwezig waren in het extract dat hij verkreeg door gedefibrineerd bloed met alcohol te praecipiteeren, de vloeistof na filtratie te verjagen, weer met alcohol uit te trekken, na verdamping het residu in water op te lossen, deze oplossing met loodazijn te behandelen en uit het filtraat het overvloedige lood door zwavelammonium te verwijderen. Van de stoffen, waarvan het bekend is dat zij onder de gegeven omstandigheden koolzuur leveren, zou alleen kreatinine in dit zoo verkregen extract aanwezig kunnen zijn. In hoeverre echter het bezwaar van overwegenden aard zou zijn, laat TRESKIN aan verder onderzoek ter beslissing over.

Bij mijn pogingen om BUNSEN's methode nader te leeren kennen, ontmoette ik reeds terstond een groote moeilijkheid. Na de verhitte vond ik de glazen buis altijd, soms zelfs zeer sterk aangetast, een verschijnsel waarvan door geen der genoemde schrijvers wordt gewaagd. En het bezwaar hierdoor ontstaan is niet onbeduidend, omdat er daarbij silicas barytae wordt gevormd, die, met zoutzuur behandeld, chloorbaryum levert. Het gevolg daarvan is dat, als de buis, nadat het grootste gedeelte van den carbonas barytae en alle chloorbaryum door uitspoelen met water er uit is verwijderd, met zoutzuur wordt nagespoeld, er meer

chloorbaryum oplost dan aan de koolzure baryt die aan het glas bleef hangen beantwoordt. Om den invloed hiervan na te gaan, verhitte ik eenige buizen met zuivere ammonia houdende chloorbaryumoplossing, zonder ureum. Dikwijls lieten dan reeds terstond bij het uitspoelen eenige schilfers van het aangetaste glas los, die dus bij een ureumbepaling als carbonas barytae in rekening zouden gebracht zijn, maar altijd gaf het glas aan zoutzuur baryt af, zooals bleek door het zoutzuur dat voor het naspoelen was gebruikt met zwavelzuur te behandelen.

Eerst bediende ik mij van een chloorbaryumoplossing naar het voorschrift van SCHULTZEN en NENCKI bereid, door sterke ammonia met BaCl_2 te verzadigen. Aangezien echter voor het ontleden van het ureum een zwak alkalische reactie voldoende is, en bovendien een sterke ammoniaoplossing het nadeel heeft dat er door de snelle verdamping hoogst moeilijk nauwkeurige wegingen mee zijn te verrichten, beproefde ik het met een geconcentreerde chloorbaryumoplossing waaraan slechts weinig ammonia was toegevoegd. Maar met niet veel beter uitslag. Het glas werd niet merkbaar minder aangetast. Zoo vond ik in een buis van sodaglas, die met 25 cc. alkalische chloorbaryumoplossing was verhit geweest, 7 mgr. kiezelzure baryt, die bij het uitspoelen met water van den wand losliet, terwijl uit het zoutzuur, waarmee daarna de buis was uitgewassen, 15 mgr. sulphas barytae werd gepraecipiteerd. Bij een ureumbepaling zou dit een fout hebben gegeven van ruim 6 mgr. ureum. Met kaliglas verkreeg ik een dergelijk resultaat. Deze getallen werden gevonden bij verhitting op 200° in een oliebad waarin de buizen stonden. Wanneer ik een toestel gebruikte waarin de buizen liggend werden

verhit, dan was altijd het aantasten veel sterker. Waarin eigenlijk de oorzaak van het verschil gelegen is, kan ik niet opgeven. In het eerste geval was het bad niet geheel met olie gevuld, zoodat de top der buis niet door de olie was omgeven en daardoor nooit de temperatuur bereikte die door den, in de olie gedompelden, thermometer werd aangegeven. De vloeistof in de buis moest dus altijd koken, en de spanning werd nooit zoo hoog als in de liggende buizen, die geheel door de olie waren omringd. In het eerste geval sprongen ook de buizen hoogst zelden, terwijl dat in het tweede nog al dikwijls gebeurde. Maar nooit heb ik een glazen buis met een alkalische choorbaryumoplossing verhit zonder dat er aantasting, hetzij dan in meerdere of mindere mate, plaats had, en dat onverschillig op welke wijze de vloeistof alkalisch was gemaakt. De ervaring die ik hieromtrent opdeed stemt volkomen overeen met de proeven van EMMERLING ¹⁾ Ook deze vond dat glas — en wel kaliglas sterker dan sodaglas — reeds bij kookhitte niet onbelangrijk werd aangetast zoowel door kali en natron als door ammonia, en dat de aantasting tamelijk onafhankelijk was van den concentratiegraad der vloeistof.

En niet alleen bij verhitting wordt het glas door alkali aangetast. Alle flesschen waarin alkalische choorbaryumoplossingen werden bewaard, waren na eenigen tijd voor een groot deel ondoorzichtig geworden. Dat daarvan bij het verblijf van zuivere alkaliën in glazen flesschen niet veel bemerkt wordt, schijnt mij hieraan toe te schrijven, dat daarbij eenvoudig een klein laagje van het glas wordt

¹⁾ Ann. der chem. und Pharm. CL, S. 257.

opgelost, waardoor de doorzichtigheid niet verloren gaat, terwijl er bij aanwezigheid van baryt terstond een praecipitaat gevormd wordt, zoodra er een begin van aantasting plaats heeft.

Zoo tot de overtuiging gekomen dat ook BUNSEN's methode, als de vloeistof in glazen buizen werd verhit, geen nauwkeurige resultaten zou kunnen leveren, besloot ik het met platina te beproeven. Een buis van dat metaal, van ongeveer 70 cc. inhoud, werd met de te onderzoeken vloeistof gevuld, in een glazen buis geschoven, die dan werd toegesmolten en staande verhit. Het in- en uitschuiven geschiedde met behulp van een haakje, waarmee een oog aan het boveninde der platinabuis gesoldeerd, gegrepen kon worden.

Ik begon nu met een bekende hoeveelheid zuiver ureum met een ammonia houdende verzadigde chloorbaryumoplossing vier uren lang op 180° a 200° te verhitten. Na afkoeling werd de glazen buis geopend, en de metalen er uit genomen. De inhoud hiervan werd terstond afgefiltreerd, en de gevormde kristallijne koolzure baryt door uitspoelen van de buis met water zooveel mogelijk op het filter gebracht. Maar altijd bleef er wat aan den wand van de buis hangen. Dit werd, als het uit de buis aflopende water geen spoor van chloorreactie meer gaf, in HCl opgelost, en als zwavelzure baryt bepaald. Uit de verkregen gewichtshoeveelheden carbonas en sulphas barytae kon dan de kwantiteit van het ontlede ureum worden berekend.

De eerste proeven die ik op deze wijze nam leverden een vrij bevredigend resultaat. Maar toen ik een nieuwe chloorbaryumoplossing ging gebruiken, die evenals de vorige, door een niet gemeten hoeveelheid ammonia alkalisch

was gemaakt, vond ik constant een verlies van 6 a 10 mgr. ureum. Nu is eenig verlies van te voren te verwachten, daar koolzure baryt niet onoplosbaar is in chloorammonium, en deze stof is door de inwerking van den carbonas ammoniae op het chloorbaryum, in de buis ontstaan. Bij de eerste proeven moest er dus een fout zijn geweest die te veel deed vinden, waardoor het verlies door de oplossing in salmiak werd gecompenseerd. Het bleek nu dat de oorzaak van deze fout gelegen was in het aantrekken van koolzuur uit de gasvlam waarmede de buis werd dichtgesmolten. Wanneer een volkomen heldere oplossing van BaCl_2 met NH_3 in een glazen buis werd geschonken, dan werd die vloeistof troebel bij het dichtsmelten van de buis, en wel sterker naarmate de vlam dichtter bij de opening van de buis werd gebracht, en naarmate het ammoniagehalte der vloeistof grooter was. Ik bereidde nu een verzadigde chloorbaryumoplossing waarbij op een liter 5 cc. normaal kali werden gevoegd. Het alkaligehalte hiervan bleek niet groot genoeg te zijn om bij het filtreren, zooals dat bij een ureumbepaling geschiedde, zooveel koolzuur aan te trekken dat er een weegbare hoeveelheid koolzure baryt op het filter achterbleef. Ook was hierbij het opnemen van koolzuur uit de vlam bij het dichtsmelten van de buis, niet belangrijk. In vijf proeven, waarbij de platinabuizen, telkens met 25 cc. van de barytoplossing gevuld, behandeld werden als bij een ureumbepaling, vond ik tusschen de 4 en 7 mgr. koolzure baryt, hetgeen aan 1 a 2 mgr. ureum beantwoordt. Bovendien zou deze fout, als de methode overigens groote nauwkeurigheid bleek te kunnen geven, geheel kunnen worden vermeden, door de glazen buizen maar zeer lang te nemen, zoodat de vlam altijd

ver genoeg van de opening verwijderd kon worden gehouden. Maar het kwam er nu op aan de oplosbaarheid te kennen van koolzure baryt in chloorammonium, waaromtrent ik nergens eenige opgave kon vinden. Als die bekend was zou de daardoor ontstane fout kunnen worden berekend bij iedere bepaling, als er maar gezorgd werd dat er geen chloorammonium in de vloeistof kwam dat niet door het ureum zelf was geleverd. Daarom maakte ik nu de barytoplossing alkalisch met kali, omdat ammonia met chloorbaryum samengebracht waarschijnlijk wel voor een gedeelte in salmiak zal overgaan. In dit opzicht kon de kali niet hinderlijk zijn aangezien koolzure baryt niet oplosbaar is in chloorkalium. Bij het bepalen van de oplosbaarheid van carbonas barytae in chloorammonium verkreeg ik echter zeer onregelmatige uitkomsten. Een gewogen hoeveelheid volkomen zuivere, droge koolzure baryt werd in een gedekt bekglasje eenigen tijd met een bepaalde hoeveelheid salmiakoplossing van bekend gehalte verwarmd, en na bekoeling afgefiltreerd, uitgespoeld, gedroogd en gewogen. Het verlies aan baryt was nu, onder schijnbaar gelijke omstandigheden niet constant. Veel erger schommelingen traden er op wanneer ik de koolzure baryt met salmiakoplossing verhitte in de platina buizen, als bij een ureumbepaling.

Na eenig onderzoek bleek de oorzaak van deze onregelmatigheid te zijn gelegen in de scheikundige werking die de twee besproken stoffen op elkaar uitoefenen. Wij hebben hier namelijk niet te doen met een oplossing in den gewonen zin, maar met dubbele ontleding. Koolzure baryt, in aanraking met opgelost chloorammonium, geeft chloorbaryum en koolzure ammonia. Destilleert men een sal-

miakoplossing, waaraan eenige koolzure baryt is toegevoegd, dan gaat er nevens chloorammonium, carbonas ammoniae over. Hoe langer men dus verwarmt, des te meer koolzure baryt zal er oplossen, wanneer slechts de gevormde carbonas ammoniae kan ontwijken. En dit was het geval bij de verwarming in beker glaasjes, die wel gedekt maar niet luchtdicht afgesloten waren, maar in veel hooger mate bij de platina buizen. Want aangezien slechts het onderste gedeelte van de buizen, gelijk gezegd is, door de olie was omringd, en de top nooit de temperatuur der olie bereikte, zette er zich altijd boven in de glazen buis gecondenseerde damp af. En dit destillaat vloeiide niet in de platina buis terug, maar liep in de ringvormige ruimte af die tusschen het glas en de metalen buis overbleef. Dit destillaat nu bevatte koolzure ammonia, en zoo ging er van de carbonas barytae te meer verloren, naarmate, tijdens het verhitten, de voorwaarden gunstiger waren geweest voor de destillatie. Werd het destillaat vóór het affiltreren weder in de platinabuis gegoten, dan was het verlies aan koolzure baryt nagenoeg constant. Een volkomen resultaat kon hier echter moeilijk worden bereikt, daar de glazen buis zeer nauwkeurig met water moest worden uitgespoeld om er alle koolzure ammonia uit te verwijderen, en het volstrekt niet zeker was dat, bij de hierdoor optredende verdunning der vloeistof, de evenwichtstoestand tusschen de opgeloste chloorammonium, koolzure ammonia en chloorbaryum, dezelfde zou zijn als bij den concentratiegraad in 't begin van de proef, waarbij men van een gemeten hoeveelheid vocht kon uitgaan.

Het vermoeden lag voor de hand dat de oplossing van

de koolzure baryt in salmiak van veel minder belang zou zijn in een vloeistof waarin reeds veel chloorbaryum aanwezig was, en dit vermoeden werd volkomen door de ervaring bevestigd. Ik zag er echter van af die oplosbaarheid nauwkeurig te bepalen, aangezien bij de ureumbepaling volkomen nauwkeurigheid toch niet kon worden bereikt. Want bij het verdampen van vocht uit de platina-buis tijdens de verhitting, zette zich uit de verzadigde chloorbaryumoplossing zout in de buis af, en dat zout loste niet terstond weer op als het destillaat er bij gevoegd was. Dan vond de koolzure ammonia uit het destillaat toch weer een zwakke chloorbaryumoplossing, en bleef daardoor voor een grooter gedeelte onontleed opgelost. Om dit bezwaar althans grootendeels te verhelpen, schonk ik de platina buis, nadat het destillaat er in gebracht was — de vloeistof had dan gewoonlijk een volumen van 30 a 40 cc. — vóór het affiltreeren geheel vol met een geconcentreerde chloorbaryumoplossing. Nu waren de twee fouten, het aantrekken van koolzuur uit de vlam, en het oplossen van koolzure baryt in salmiak, beiden zeer klein geworden, de eerste door de glazen buis niet te kort te nemen, zoodat de vlam op een behoorlijken afstand bleef van de opening, de tweede door het overgedestilleerde vocht weder in de platinabuis over te gieten en deze met geconcentreerd chloorbaryum geheel te vullen. Een paar ureumbepalingen leerden dat de twee fouten elkaar nagenoeg compenseerden. Zuiver urcum werd vier uren lang verhit op 180° a 200° met 20 cc. kalihoudende chloorbaryumoplossing (5 cc. normaal kali op 1000 cc. BaCl_2 oplossing). In drie gevallen was het resultaat als volgt:

Gebruikt ureum.	G E V O N D E N.			Verschil.
	Carb. baryt.	Sulph. baryt.	Ureum.	
I. 0.0508 grm	0.149	0.026	0.0519	+ 1.1 mgr.
II. 0.1015 „	0.249	0.088	0.0983	— 3.2 „
III. 0.0611 „	0.164	0.038	0.0594	— 1.7 „

Zoo bleek de methode van BUNSEN, hoewel niet volkomen, toch stellig bruikbaar, onder deze conditie dat de te onderzoeken vloeistoffen behalve ureum geen stoffen zouden bevatten die, op de beschreven wijze verhit, koolzuur leveren. Voor de ureumbepaling in bloed en in weefsels kwam het er dus op aan voor het onderzoek een extract te gebruiken dat zooveel mogelijk van vreemde stoffen bevrijd was. Om een dergelijk extract te verkrijgen scheen de handelwijze van TRESKIN mij niet voldoende. Hij zelf geeft de mogelijkheid toe dat de door hem gebruikte vloeistof kreatinine kon bevatten.

Ik behandelde nu bloed en lever geheel op dezelfde wijze als het voor de bepaling als nitras urei is beschreven. Het laatste, door azijnzuur zuur gemaakte, filtraat van zwavelkwikzilver werd nu tot op ongeveer 40 cc. uitgedampt, en dan met chloorbaryum verzadigd. Als de vloeistof goed bekoeld was werd er* bijtende kali tot zwak alkalische reactie toegevoegd, waarbij gewoonlijk een gering praecipitaat ontstond. Het vocht werd nu gemeten en door een droog filter gefiltreerd. Van het filtraat werd dan een gemeten hoeveelheid in de platina buis gebracht, en op de beschreven wijze verhit, waarna de gevormde koolzure baryt werd bepaald zooals boven is aangegeven. Ik verkoos het meten van de vloeistof vóór en ná het filtreren — waarbij het volumen van het praecipitaat wordt verwaarloosd —

boven de nauwkeuriger, maar veel omslachtiger handelwijze van BUNSEN, die het gewicht bepaalt van de troebele vloeistof en het gefiltreerde deel daarvan, zoowel als van den goed uitgewassen neerslag. Vooreerst was het door mij na toevoeging van kali verkregen praecipitaat zeer gering in vergelijking van den volumineuzen neerslag door een alkalische barytoplossing teweeg gebracht in urine, waarop de proeven van BUNSEN betrekking hadden. Maar bovendien schijnt het streven naar zulk een nauwkeurigheid bij de toch reeds genoeg tijd en moeite vereischende behandeling volkomen overbodig.

De vloeistof die nu voor de ureumbepaling werd gebruikt, was zoo na mogelijk gebracht tot een zuivere ureumoplossing. Suiker was er, ook bij het leverextract, niet in aanwezig, kreatinine was door het zure kwikpraecipitaat verwijderd. De behandeling met acetate cupri, waarbij de vloeistof, ook na koking, niet de minste troebeling vertoonde, bewees dat xanthine en hypoxanthine — waarvan ik mij overtuigde dat zij met alkali verhit koolzuur leveren — evenzeer afwezig waren. Leucine geeft geen koolzuur bij de aangegeven behandeling, zoodat het mij niet noodig scheen na te gaan of het vocht wellicht nog sporen van deze moeilijk volkomen te verwijderen stof bevatte. Meer dan sporen konden er in ieder geval niet in zijn. Bovendien waren er zeker door de verschillende praecipitaten nog een aantal bekende en onbekende stoffen meegenomen. Intusschen is het onmogelijk te berekenen welke onbekende verbindingen wellicht nog in de vloeistof mochten zijn, die bij de verhitting met de alkalische barytoplossing koolzuur konden geven. Ik besloot dus maar eenige bepalingen te doen om althans het resul-

taat daarvan af te wachten. De uitkomsten waren als volgt. Om de vergelijking gemakkelijker te maken zijn de getallen uit dezelfde vloeistoffen door afscheiding van nitras urei verkregen, reeds op pag. 45 vermeld, er bijgevoegd.

	UREUMGEHALTE OP 100 GRAM			
	B L O E D.		L E V E R.	
	Bunsen.	Nitras urei.	Bunsen.	Nitras urei.
A. Hond . . .	{ 0.039 0.032	0.0499		
B. Hond . . .	{ 0.0726 0.085	{ 0.0524 0.0652	0.0494	0.055
C. Hond . . .	0.0594	{ 0.022 0.026		
D. Hond . . .	{ 0.0193 0.014	0.0066	0.026	0.0088
E. Hond . . .	0.065	0.0385	0.081	0.0346
F. Varken. . .	0.019	0.018		
G. Varken. . .	0.0167		{ 0.038 0.040	0.035(?)
H. Varken. . .	{ 0.0175 0.0124		0.0338	

Men ziet dat daar waar van hetzelfde bloed twee bepalingen werden verricht, de gevonden cijfers vrij wel overeenstemmen. Ook waar de dieren voor den dood hadden gehongerd, in D, F, G en H, wordt in de verschillende proeven het ureumgehalte tamelijk gelijk gevonden. Maar het verschil tusschen bloed en lever van de hongerdieren is zeker te groot. Ook het ureumgehalte van het bloed bij de honden in digestie is wel wat hoog, terwijl juist daar, in B, voor de lever een niet zoo hoog cijfer wordt gevonden. Bij E echter, waar het dier vijf uren na nephrotomie werd onderzocht, is weer het ureumgehalte van de lever belangrijk hooger dan dat van het bloed. Zooals te ver-

wachten was zijn alle cijfers, op een enkele uitzondering na (Lever B) hooger dan de door afscheiding van nitras urei verkregene. Het kan wel niet anders of het vermoeden moet zich opdringen dat bij hongerende dieren de lever, meer dan het bloed, stoffen bevat die bij de behandeling naar BUNSEN evenals ureum, koolzuur leveren, en noch door acetas plumbi basicus, noch door acetas cupri, noch door nitras hydrargyricus bij zure reactie, maar wel door het laatste zout met behulp van carbonas sodae worden gepraecipiteerd; dat verder die stoffen zich bij digestie ook vermeerderen in het bloed, en na nephrotomie zich in nog sterker mate in de lever ophoopen — dat dus dergelijke stoffen waarschijnlijk door de lever worden gevormd. Ik heb geen kans gezien de juistheid of onjuistheid van dit vermoeden uit te maken. Het zou hiertoe noodig zijn het ureum uit de vloeistof volkomen te verwijderen, zonder te gelijker tijd die andere, onbekende stoffen aan te tasten. Door salpeterzuur of zuringzuur kan het ureum slechts gedeeltelijk worden weggenomen, het te vernielen door verwarming bij alkalische reactie gaat natuurlijk hier niet aan, en bij de ontleding van ureum door salpeterigzuur heeft een zoo diep ingrijpende werking plaats dat daarbij de hinderlijke stoffen wel niet onveranderd kunnen blijven. Op de laatste wijze heb ik het eenmaal beproefd, en vond toen, na de vernieling van het ureum, meer koolzure baryt dan door een ander deel van hetzelfde extract, waaraan geen acidum nitrosum was toegevoegd, geleverd werd. Dit bewijst slechts dat het oxydecrende zuur stoffen deed ontstaan die koolzuur telden onder haar ontledingsproducten bij de inwerking van de alkalische barytoplossing, of, waarschijnlijk juister, dat het die stoffen vermeer-

derde. In elk geval zou men niet gerechtigd zijn uit verschillen op deze wijze gevonden tusschen verschillende bloedsoorten — b. v. van de v. porta en de v. hepatica — met eenige zekerheid tot verschillen in het ureumgehalte daarvan te besluiten. Ik zag dus van een verder onderzoek af, in de overtuiging dat ook de methode van BUNSEN niet geschikt was om uitsluitsel te geven omtrent het juist ureumgehalte van onderscheidene bloedsoorten en organen.

Drie methoden van ureum bepaling bleven nu nog ter beproeving over, 1^o ontleding van het ureum door zwavelzuur en bepaling van de zoo gevormde ammonia, naar HEINTZ en RAGSKY, 2^o ontleding door onderbromigzure, of onderchlorigzure soda, en bepaling van de daarbij ontwikkelde stikstof, zooals dat door DAVY en later door KNOP en HUEFNER is aangegeven, en 3^o bepaling van het koolzuur dat door ureum wordt afgegeven bij inwerking van salpeterig zuur, naar de methode van MILLON. Ik gevoelde mij echter geenszins opgewekt daartoe over te gaan, na hetgeen ik gezien had van de groote bezwaren aan een indirecte ureumbepaling verbonden. De drie genoemde methoden berusten allen op ontledingsprocessen door diep ingrijpende agentien te weeg gebracht, en het schijnt niet wel mogelijk met de thans bekende hulpmiddelen uit bloed of weefsels een ureumoplossing te bereiden, waarin niet tevens andere stoffen voorkomen die bij de ontleding van het ureum evenzeer worden aangetast, en daarbij ammonia, koolzuur of stikstof leveren. Voorzoover ik heb kunnen nagaan, is alleen de methode van MILLON, met eenige wijziging door GRÉHANT ¹⁾ voor de ureumbepaling in bloed ge-

¹⁾ Ann. des scienc. natur., T. XII, pg. 338.

bruikt. Hij behandelde bloed met sterken alcohol, dampte het filtraat tot droogwordens toe uit, loste het residu in warm water op, en behandelde de zoo verkregen oplossing met MILLON's reactief, salpeterzuur waarin een weinig metallisch kwikzilver is opgelost. De zich ontwikkelende gassen, koolzuur en stikstof, werden met behulp van de kwikluchtpomp opgevangen en gemeten. Uit de gevonden volumina werd tot de hoeveelheid van het ontlede ureum besloten. Met nadruk doet GRÉHANT opmerken dat de methode zelve een middel ter controle aanbiedt, dat namelijk, wanneer er enkel ureum is ontleed, de volumina van het koolzuur en van de stikstof gelijk moeten zijn. Hij vond nu bij zijn bepalingen de twee gassen werkelijk altijd in gelijke hoeveelheid ontwikkeld. HOPPE-SEYLER ¹⁾ heeft hier tegen aangevoerd dat, bij de ontleding van ureum door salpeterigzuur tegenover een molecule CO_2 niet alleen een molecule N_2 van het ureum, maar bovendien nog een N_2 van het acidum nitrosum vrij moet worden, zoodat het volumen van het ontwikkelde koolzuur de helft zou moeten bedragen van dat der stikstof. GRÉHANT ²⁾ neemt echter de geldigheid van deze bedenking niet aan, en geeft als de formule, waardoor de ontleding wordt uitgedrukt, op:



Intusschen zal er ook nu nog, volgens HOPPE-SEYLER meer stikstof ontwikkeld worden, ten gevolge van de inwerking van MILLON's reagens op salpeterzure ammonië ³⁾.

¹⁾ Jahresber. von VIRCHOW und HIRSCH., 1871, S. 111.

²⁾ Compt. rend. LXXV, pg. 346.

³⁾ Jahresber. von VIRCHOW und HIRSCH. 1872, S. 129.

Maar ook al is de tegenwerping van HOPPE-SEYLER onjuist, dan kan nog GRÉHANT's methode niet dienen voor een nauwkeurig vergelijkend onderzoek van bloed uit verschillende vaten, omdat er toch zeker, vooral bij digestie, amidoverbindingen in het bloed zullen komen die met salpeterig zuur stikstof leveren. Dan is de controle weg, en de mogelijkheid geenszins uitgesloten dat er koolzuur zal worden ontwikkeld niet van ureum afkomstig.

Het bezwaar dat de ontledingsproducten van ureum, op welke van de bekende wijzen ook verkregen, geen enkel teeken dragen van hun herkomst, m. a. w. dat het steeds eenvoudige verbindingen zijn die door een menigte andere organische stoffen evenzoo goed kunnen worden geleverd — dit bezwaar is van overwegend belang ten opzichte van alle indirecte methoden van ureumbepaling die tot nog toe zijn gebruikt. Met het oog hierop ging ik na wat de ontleding van ureum door electrolyse wellicht zou kunnen geven. Naar het schijnt is het directe effect van den constanten stroom, splitsing van het ureum in cyanzuur en ammonia, terwijl dan secundair uit het cyanzuur weder koolzuur en ammonia ontstaat. In ieder geval verkrijgt men door een constanten stroom eenigen tijd lang te voeren door een zure ureumoplossing van bekend gehalte, een hoeveelheid koolzuur die aan de gebruikte hoeveelheid ureum beantwoordt. Maar hierop kan geen methode van bepaling worden gebaseerd, aangezien ook weder de ontwikkeling van koolzuur onder den invloed van den constanten stroom, verre van karakteristiek is voor ureum. Zoo geven b. v. van de hier in aanmerking komende stoffen niet alleen xanthine en hypoxanthine, maar ook leucine bij electrolyse ruime hoeveelheden koolzuur. Of inijn ver-

moeden juist is dat het primaire splitsingsproduct cyanzuur is, en of wellicht hierin een eigenschap van het ureum zou kunnen worden gevonden die bruikbaar was voor een methode van bepaling — dat zou een nader onderzoek moeten leeren. Wellicht vind ik later de gelegenheid hieromtrent verdere nasporingen te doen. Voor het oogenblik vind ik mij wegens verschillende redenen gedwongen dezen arbeid te staken.

Het zou ook mogelijk zijn dat de verbinding van ureum met zilver CO , 2NHAg ., onlangs door MULDER ¹⁾ beschreven, voor de afscheiding en de bepaling van het ureum gebruikt kon worden. Deze verbinding ontstaat wanneer bij een ureumoplossing waarin nitras argenti aanwezig is natronloog wordt gevoegd. Men zou dus, evenals als dit nu met nitras hydrargyricus geschiedt, het ureumhoudende extract eerst bij zure reactie met nitras argenti kunnen behandelen, om daarna bij het filtraat natron te voegen. Oppervlakkig beschouwd echter is het niet waarschijnlijk dat in dit opzicht het zilver-ureum voordeelen zou hebben boven de kwikzilver-verbinding. Eén eigenschap wordt door MULDER opgegeven van het zilver-ureum, die wellicht met vrucht zou kunnen worden gebruikt, dat namelijk deze stof door eenvoudig verhitten met water weder in ureum en zilveroxyde zou kunnen worden gesplitst. Als het bleek dat bij deze bewerking al het gepraecipiteerde ureum onontleed weder kon worden opgelost, dan zou men hierin een middel hebben om althans een aantal schadelijke stoffen te verwijderen, zooals ook door MULDER zelfen wordt opgemerkt.

¹⁾ Ber. der Deutsch. Chem. Gesellsch. 1873, S. 1019.

Voor het oogenblik echter meen ik gerechtigd te zijn tot deze conclusie, dat de ureumbepalingen tot nog toe in bloed en weefsels verricht, slechts een zeer betrekkelijk vertrouwen verdienen; de directe omdat nitras en oxalas urei niet onoplosbaar zijn zelfs in sterk salpeter- en zuringzuur, en bovendien moeilijk zuiver kunnen worden afgescheiden, en de indirecte omdat de ontledingsproducten die voor de bepaling worden gebruikt, niet karakteristiek zijn voor ureum maar evenzeer door andere stoffen kunnen worden geleverd. Alleen zeer groote verschillen bij de bepaling gevonden mogen tot werkelijke verschillen in 't ureumgehalte doen besluiten. Zoo schijnt vast te staan, dat er bij zoogdieren na nephrotomie ophooping van ureum plaats heeft in het geheele lichaam, en dat dus het ureum, althans grootendeels, niet door de nieren wordt gevormd; dat het ureumgehalte van het bloed toeneemt bij digestie; dat het ureumgehalte der spieren in normalen toestand geringer is dan dat van het bloed; of wellicht dat er in het spierweefsel, — het bloed waarmede het gedrenkt is natuurlijk er buiten gerekend — geen ureum voorkomt; dat dus ook in de spieren het ureum niet wordt gevormd. Maar waar in het lichaam het ureum wèl wordt gevormd, daaromtrent valt op het tegenwoordig standpunt der wetenschap, niets met zekerheid te zeggen. In het bijzonder met betrekking tot de lever is evenmin aangetoond dat het ureum geheel of gedeeltelijk in dit orgaan zijn oorsprong vindt, als er voor het tegendeel eenig bewijs is geleverd.

S T E L L I N G E N .

STELLINGEN.

I.

Het is waarschijnlijk dat bij zoogdieren in de lever ureum wordt gevormd, maar voor het oogenblik kan zoomin dit als het tegenovergestelde streng worden bewezen.

II.

In maag en darmkanaal gevormd pepton gaat niet weder in eiwit over.

III.

Gekookt eiwit wordt even snel als rauw door maagsap in pepton veranderd.

IV.

De nervus trigeminus geeft geen smaakzenuwen af.

V.

Vagusprikkeling belemmert de stofwisseling in de Remak'sche gangliën.

VI.

Wanneer vaatverwijding optreedt na prikkeling van centrifugale zenuwen, dan is dit toe te schrijven aan verlamming van vasomotorische zenuwen, door tussenkomst van peripherisch gelegen gangliën.

VII.

De identiteit van centrifugale en centripetale zenuwen is uiterst waarschijnlijk, maar niet streng bewezen.

VIII.

De methode van kalibepaling in urine door middel van wijnsteenzuur is af te keuren.

IX.

Etterlichaampjes zijn steeds uit de vaten getreden witte bloedlichaampjes.

X.

Carcinoma ontwikkelt zich uit epithelium.

XI.

Acute gele leveratrophie gaat uit van het interstitieele bindweefsel van de lever.

XII.

De eerste aanleg van de lymphklieren gaat van het bloedvaatstelsel uit.

XIII.

Die Wirking der Retention der Harnbestandtheile ist zu vergleichen mit der Auslöschung eines Feuers durch die sich ansammelnde Asche, oder mit einer Erstickung durch die Nichtausscheidung der nicht gasförmigen Zersetzungsproducte.

Voit.

XIV.

Haemoptoë kan phthisis tot gevolg hebben.

XV.

Plaatselijke behandeling van longcavernen — door perforatie van den thorax — verdient beproefd te worden.

XVI.

De methode van KJELLBERG, behandeling van aangeboren atelectase met warme waterdamp, is aan te bevelen.

XVII.

Bij emphyseem verlangt de indicatio morbi inademing

van gecomprimeerde en uitademing in verdunde lucht, terwijl bij catarrh der longtoppen inademing van verdunde lucht wenschelijk is.

XVIII.

De „phonometrie” van BAAS verschilt slechts daarin van de percussie, dat zij veel onvollediger resultaten geeft.

XIX.

De maaghevel is ver boven de maagpomp te verkiezen.

XX.

Bij acuut gewrichtsrheumatisme moeten de aangedane gewrichten worden gefixeerd.

XXI.

Transfusio sanguinis geschiede steeds direct uit het bloedvat van den mensch of het dier waardoor het bloed wordt geleverd, in een slagader van den patient.

XXII.

Ten onrechte verklaart LEWIN het zeldzaam voorkomen van tumoren aan den achterwand van de larynx, uit de groote bewegelijkheid van het slijmvlies op die plaats.

XXIII.

Parenchymateuze injectie van carbolzuur als antiphlogisticum verdient aanwending.

XXIV.

Warme pappen moeten altijd worden beschouwd als een prikkelend, resp. deriverend middel. Bij abscesvorming in of dicht onder de huid mogen zij niet worden aangewend, tenzij er spontane doorbraak van den etter naar buiten, of kunstmatige opening heeft plaats gehad.

XXV.

Bij het irrigeren van wonden moet er zorgvuldig voor worden gewaakt dat geen blootliggende zenuwstammen door den waterstraal worden getroffen.

XXVI.

Resectie van de bovenkaak wegens de een of andere kwaadaardige nieuwvorming, moet den patient steeds worden voorgesteld als een hoogst gevaarlijk en uiterst pijnlijk palliatief.

XXVII.

Bij aphakie is alle accomodatie opgeheven.

XXVIII.

Wat ooggebreken aangaat, moest de keuring van mili-tiens uitsluitend aan specialiteiten worden toevertrouwd.

XXIX.

Onjuist is de bewering van SCHROEDER dat de ligamenta lata, wanneer de uterus bij de baring door de buikpers naar beneden wordt gedreven, het ostium uteri opentrekken.

XXX.

De vagina draagt het hare bij tot de uitdrijving van het kind.

XXXI.

Ten onrechte noemt SCHROEDER het hoog breken der vliezen, en het dientengevolge langzaam afvloeien van het vruchtwater, een voordeel.

XXXII.

Afkeurenswaard is de raad van denzelfden schrijver zelfs bij een gewone verlossing chloroform aan te wenden.

XXXIII.

Art. 20 van de wet op de besmettelijke ziekten van 4 December 1872, letterlijk opgevat, stelt den geneesheer een eisch waaraan niet kan worden voldaan.

XXXIV.

Een krachtig middel tot wering van kwakzalverij zou zijn, volkomen vrijheid voor iedereen tot uitoefening van geneeskunst.

XXXV.

De invoering van algemeen verplichte vaccinatie is wenschelijk. Zij, die zich hiertegen verzetten uit hoofde van gemoedsbezwaren, moesten zich evenzeer gekrenkt gevoelen door de verplichting aan ieder opgelegd tot het betalen van belasting ten nutte van den Staat.

XXXVI.

Les sciences naturelles ont le privilège de répandre des idées saines jusque dans les classes les moins élevées du peuple, de soustraire les hommes à l'empire des préjugés et des passions, de faire de la raison l'arbitre et le guide suprême de l'opinion publique, et ainsi de concourir dans une large mesure à avancer la civilisation.

CUVIER.

E R R A T U M.

In tabel II pg. 45 behoort de bij C geplaatste aanmerking „Hetzelfde dier als A, na vijf dagen zonder voedsel te zijn geweest”, bij hond D, terwijl de volgende aanmerking op hond E betrekking heeft.

